

540
D^r PIERRE DILLANGE

*Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris*

**CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
ANATOMO-PATHOLOGIQUE
DES TUMEURS DITES "MIXTES"
DES GLANDES SALIVAIRES**

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1933

Contribution à l'étude anatomo-pathologique
des tumeurs dites "mixtes" des glandes salivaires

D^r PIERRE DILLANGE

*Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris*

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE

ANATOMO-PATHOLOGIQUE

DES TUMEURS DITES "MIXTES"
DES GLANDES SALIVAIRES

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1933



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A JEAN ET A DENISE DILLANGE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur ROUSSY

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur d'anatomie pathologique
Membre de l'Académie de Médecine

Que nous tenons à remercier particulièrement pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé ROGER LEROUX

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a guidé dans sa réalisation ; de qui nous avons eu l'honneur de résumer les travaux sur les tumeurs mixtes salivaires ; que nous tenons à assurer de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LACAZE
du Val-de-Grâce

Qui a bien voulu nous confier les tumeurs mixtes opérées dans son service et en remerciement de l'intérêt qu'il nous a témoigné au cours de nos études.

A Monsieur le Docteur GARRELON
Chef des travaux pratiques de physiologie

Qui nous a introduit au laboratoire d'anatomie pathologique et pour le remercier des conseils qu'il nous a donnés.

A Monsieur JEAN LEROUX-ROBERT
Interne des hôpitaux

Qui nous a initié à la technique anatomo-pathologique et à qui nous devons d'avoir pu réaliser ce travail.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage

Monsieur le Professeur LEJARS (*in memoriam*).

Monsieur le Professeur Agrégé BRULE.

Monsieur le Professeur VAQUEZ.

Monsieur le Professeur LENORMANT.

Monsieur le Professeur LEREBoullet.

Externat

Monsieur le Professeur MATHIEU.

Monsieur le Docteur WEISSENbach.

Monsieur le Professeur CARNOT.

Monsieur le Docteur TOURAINE.

A MES MAITRES DU VAL-DE-GRACE

INTRODUCTION

Il n'existe pas de classification des tumeurs mixtes des glandes salivaires. L'idée de notre thèse est née de cette lacune.

Quel que soit le domaine intellectuel considéré, la classification apparaît comme une étape fondamentale. C'est vers elle que tendent les premiers efforts, car la réalité étant beaucoup trop complexe pour être traitée dans son ensemble, l'esprit doit commencer par la simplifier, par la schématiser, autrement dit par classer. La nosologie en particulier encore à l'état d'ébauche, est un des buts principaux de la médecine contemporaine. Dans l'étude des tumeurs mixtes des glandes salivaires, les essais de classification ont été aussi nombreux que vains.

A vrai dire, une classification anatomo-pathologique purement théorique ne saurait être considérée comme une fin. Nous ne la concevons que comme une première étape dans la voie de la classification anatomo-clinique et surtout pronostique. Chacune des formes isolées devra être définie par un ensemble de caractères spécifiques non seulement d'ordre anatomique mais encore d'ordre clinique et pronostique qui fera de la forme considérée une forme thérapeutique, c'est-

à-dire une entité d'intérêt pratique. D'ailleurs nous voudrions pouvoir dire, sans sortir du cadre de cet exposé, que l'heure est peut-être passée des travaux d'anatomie-pathologique pure, travaux qui reposent essentiellement sur la morphologie. MM. G. ROUSSY et R. LEROUX ont insisté sur la fragilité d'une telle base, observant en particulier la naissance de globes cornés au milieu des tourbillons de cellules fusiformes à aspect sarcomateux le plus typique. Les conclusions de ces auteurs s'accordent parfaitement avec cette constatation d'ordre général à savoir que les mêmes apparences peuvent relever des causes les plus variées ; aussi ne saurait-on accorder à l'étude des apparences, c'est-à-dire à la morphologie, une importance trop considérable.

Nous avons été amené à faire une étude histologique des tumeurs mixtes et un exposé complet de leurs théories pathogéniques. Il est en effet indispensable, avant de tenter de classer ces tumeurs, d'en connaître les aspects histologiques divers et les interprétations pathogéniques, toutes notions susceptibles de servir de base éventuelle à une classification anatomo-clinique. Notre premier chapitre, consacré à « la géographie descriptive » des tumeurs mixtes, est le résumé des différents aspects tissulaires que l'on y observe et qui ont été décrits. Dans notre deuxième chapitre, qui traite de l'origine des tumeurs, nous avons passé rapidement sur les faits qui n'ont plus qu'un intérêt historique, comme la théorie endothéliale et les discussions qu'elle a suscitées. Par contre nous avons in-

sisté sur les conceptions modernes des tumeurs mixtes de P. MASSON et de R. LEROUX, d'autant plus que leur importance s'est beaucoup accrue depuis la thèse de Roux qui, parue en 1922, constitue le plus récent travail d'ensemble sur la question. En ce qui concerne la théorie de R. Leroux, nous expliquons au chapitre correspondant le sens qu'il faut lui donner. Il nous suffira de dire ici qu'il s'agit d'un simple exposé de vues nouvelles empreintes du plus large éclectisme. P. NADAL résumait sa théorie nodale des tumeurs mixtes d'une expression aussi modeste que profonde en la donnant comme « l'ensemble des erreurs provisoires par lesquelles nous trompons notre attente du connaître ». Sans aller jusque là, nous croyons rendre la pensée de R. LEROUX en présentant sa conception comme une hypothèse de recherches et comme une méthode de travail plutôt que comme une théorie véritable. C'est simplement un angle nouveau sous lequel l'auteur demande que soit examiné le problème anatomo-pathologique des tumeurs mixtes.

Nous nous sommes efforcé d'approfondir autant que possible les recherches analytiques qui constituent notre troisième chapitre et qui portent sur 40 tumeurs. Plus les apparences sont nombreuses et plus l'analyse doit être minutieuse, pour s'attacher à distinguer des processus secondaires et contingents, un petit nombre de caractères élémentaires et fixes qui doivent être à la base de toute classification. Les éléments que nous avons mis en évidence dans les tumeurs mixtes, susceptibles d'expliquer par le jeu de

leurs combinaisons tous les aspects observés, nous semblent répondre à ces conditions. Ces éléments communs conditionnent vraisemblablement cet « air de famille » qui unit les tumeurs mixtes. Ce sont eux qui, nous l'espérons, permettront d'établir une classification simple.

Ainsi conçue, la classification anatomo-clinique constitue un vaste travail de systématisation que nous ne saurions avoir la prétention de traiter ici en entier. Nous en avons simplement jeté les bases. Eu égard à l'ampleur du problème qui se pose, nos recherches ne concernent qu'une partie fort restreinte de la question : nous répétons qu'il ne s'agit là que d'un premier pas. Et si nos conclusions semblent également très limitées, nous nous permettons de rappeler avec FUSTEL DE COULANGES qu'« il faut une année d'analyse pour autoriser une heure de synthèse ».

CHAPITRE PREMIER

DESCRIPTION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS DITES « MIXTES » DES GLANDES SALIVAIRES

Nous pouvons, avec MASSON, définir les tumeurs mixtes comme « des néoplasmes à la constitution desquels prennent part des tissus à morphologie différente. Ces tissus sont agencés de telle sorte qu'ils s'accroissent ensemble, se continuent même les uns dans les autres, quel que soit le feuillet auquel ils semblent appartenir, s'adaptent les uns aux autres de façon à former des complexes qui n'ont leurs analogues dans aucun organe normal ». Nous excluons de cette étude les tératomes vrais de la région cervicale décrits par LECÈNE et MOUCHET.

Ces tumeurs sont caractérisées en outre par l'existence d'une capsule qui les sépare du tissu glandulaire et par une évolution locale lente. La section offre un aspect variable. Le plus souvent elle présente une coloration blanc rosâtre mouchetée de placards jaunâtres et découpée par des travées blanches qui sont

formées soit d'un tissu fibreux riche en vaisseaux, soit d'une substance molle d'aspect mucoïde, soit même d'ilots cartilagineux. Parfois prédomine le cartilage ; parfois coexistent des cavités remplies de liquide mucoïde. (Maurice LETULLE).

Constitution.

Nous allons étudier successivement le tissu épithélial, le tissu conjonctif, et enfin les rapports morphologiques, qui unissent les différents éléments épithéliaux et mésenchymateux et qui sont si importants pour l'interprétation des tumeurs mixtes.

1° Le tissu épithélial.

Les discussions histologiques qui se poursuivent au sujet de la nature des tumeurs mixtes, ont surtout porté sur les éléments épithéliaux. Si nous essayons de classer ces éléments, nous pouvons distinguer les éléments malpighiens, auxquels nous rattacherons les formations pseudo-glandulaires, les éléments glandulaires et enfin des formations diverses.

Les formations malpighiennes se présentent le plus souvent en amas plus ou moins considérables. Certaines d'entre elles subissent une transformation cornée et ces amas de cellules malpighiennes rappellent ainsi absolument la coupe d'un épiderme complet avec ses diverses couches, couche basale, couche de cellules polygonales, couche cornée. D'autres fois ce

sont des amas de cellules à disposition baso-cellulaire. On voit très souvent aussi, au sein de ces masses épithéliales, la dégénérescence cornée des cellules aboutir à la formation de véritables globes épidermiques.

Les formations pseudo-glandulaires doivent être rattachées à ces épithéliums malpighiens. « On voit les cellules d'un bloc malpighien se ranger en couronne autour d'un amas de 3 ou 4 cellules épithéliales dont les contours commencent à s'estomper ; le protoplasme devient vitreux et le noyau subit un début de fragmentation. Dans un autre pseudo-tube, les débris nucléaires subsistent seuls. Plus loin enfin la masse centrale est plus homogène et les cellules bordantes ont pris un type haut donnant l'impression d'un tube glandulaire ». On assiste donc à une dégénérescence muco-hyaline, analogue à la dégénérescence cornée. Le bloc malpighien peut évoluer soit vers la formation de globes cornés, soit vers les formations pseudo-glandulaires.

Les formations glandulaires vraies ont une importance variable suivant les auteurs. Pour FORGUES et ROUX les tubes adénomateux vrais sont très rares. On peut reconnaître avec MASSABUAU les diverses formations glandulaires suivantes :

a) Formations reproduisant le type et la disposition cellulaire des acini glandulaires normaux ;

b) Tubes irréguliers tapissés de cellules épithéliales cubiques, de structure adénomateuse ;

c) Tubes réguliers enfermés dans une vitrée à type de canal excréteur.

Les tubes peuvent parfois se dilater considérablement, mais, quoi qu'il en soit, les cellules qui bordent les cavités restent d'aspect glandulaire. Entre le noyau, voisin de la base et le sommet de la cellule, le cytoplasme finement aréolaire a les réactions du mucus.

Tels sont les éléments fondamentaux du tissu épithélial des tumeurs mixtes. Nous allons maintenant signaler un certain nombre de *formations diverses*, que l'on trouve seulement chez certains auteurs, soit que l'accord terminologique ne soit pas encore fait à leur sujet, soit qu'elles aient été isolées et décrites par certains seulement.

« Les cellules indifférentes » de FORGUES et ROUX sont des éléments volumineux de 12 à 20 mm. de diamètre, de dimensions à peu près égales, irrégulièrement polygonaux, à contours épineux et entrant en contact par leurs angles saillants. Le protoplasme à petites granulations paraît souvent condensé à la périphérie ménageant une aréole claire autour du noyau central volumineux, arrondi et à filament chromatique bien délié ». MASSON les décrit aussi mais sans les dénommer.

LETULLE décrit des kystes et des pseudo-kystes. Les cavités kystiques sont tapissées par un épithélium variable : épithélium cylindrique simple parfois cilié ; épithélium aplati simple endothéliforme ; épithélium pavimenteux typique d'une surface muqueuse. Les pseudo-kystes correspondraient à des zones où le tissu tumoral a subi l'une des altérations suivantes : trans-

formation mucoïde complète, œdème partiel, ou enfin foyer hémorragique.

Nous signalerons enfin les travées constituées par des cellules qui rappellent celles des adamantinomes décrites par Masson, et les plasmodies, rencontrées à deux reprises par FORGUES et ROUX, exceptionnellement signalées dans les tumeurs mixtes de la parotide et dont les connexions avec les amas malpighiens incitent les auteurs à penser qu'il s'agit de plasmodies épithéliales.

Les éléments épithéliaux, quelles que soient leurs formes, se mélangent les uns avec les autres sans qu'il soit possible de saisir les transitions. La continuité parfaite entre les cellules indifférentes et les cellules pavimenteuses montre qu'il ne s'agit pas d'éléments surajoutés mais d'éléments de même nature encore, différenciés. Il y a un rapport intime entre les éléments malpighiens et les tubes glandulaires normaux ou adénomateux. Et nous avons également vu tous les stades de transformation entre les cellules épithéliales d'une part, les globes cornés et les formations pseudo-glandulaires d'autre part.

2° Le tissu conjonctif.

Étudiés surtout dans les rapports qu'ils présentent avec les éléments épithéliaux et moins intéressants qu'eux, les éléments mésenchymateux se groupent souvent en un tissu conjonctivo-vasculaire d'allure banale. Parfois cependant les cellules nombreuses, fusiformes se pressent dans une substance fondamentale

pauvre et l'ensemble a l'allure d'un sarcome fusocellulaire. Ailleurs la substance fondamentale abondante est constituée par des fibres collagènes assez rares et dissociées par une substance amorphe, à réactions muqueuses ; c'est le tissu dit « myxoïde ». Ailleurs ce sont de petits îlots de cellules graisseuses réalisant même de véritables lipomes intra-tumoraux. Letulle décrit en certains points des éléments de petite taille, mononucléaires, d'identification difficile, qui s'accumulent dans les fentes du stroma à la façon d'un sarcome à petites cellules.

Sans aborder ici les problèmes d'histogénèse qu'entraîne la présence dans ces tumeurs des tissus cartilagineux et chondroïdes, décrivons avec LEROUX :

- a) Du cartilage vrai, rencontré exceptionnellement ;
- b) Des aspects simulant le tissu cartilagineux et qui sont réalisés : soit par des cellules contenues dans des vacuoles qui ressemblent à des capsules, soit par des cellules étoilées anastomotiques rappelant le cartilage dit embryonnaire.

Quant au tissu osseux que l'on rencontre également, LEMAITRE et OMBRÉDANNE en donnent la description suivante : « En plusieurs endroits, on trouve disséminées dans la tumeur, des zones de condensation de la substance collagène dont l'aspect est lamelleux, à contours irréguliers, épineux, rappelant l'image de lamelles osseuses. Dans cette substance ostéoïde sont incluses des cellules à cytoplasme ovoïde réunies entre elles par de très grands prolongements grêles, leur donnant un aspect étoilé caractéristique. Sur la

coupe colorée à l'hématéine-éosine, ces prolongements ne sont pas colorés, mais les canalicules osseux apparaissent très clairs nettement visibles, et se détachant du fond à coloration dense de la substance fondamentale. A ce niveau même, nous avons pu isoler une « figure plasmodiale multinucléée » à protoplasme finement grenu, franchement acidophile au centre, plutôt basophile sur les bords, avec multiples noyaux groupés en amas excentrique. Chacun de ces noyaux est ovalaire à contours lisses. Cet élément a « l'aspect de l'ostéoblaste ».

Les rapports intimes que nous avons trouvés entre les différentes formations épithéliales se retrouvent ici : qu'il s'agisse des cellules ou de la substance fondamentale, on observe tous les passages entre le tissu conjonctif sarcomatoïde, le tissu fibreux banal, le tissu myxoïde, le cartilage et l'os.

3° Rapports des tissus entre eux.

C'est au sujet des rapports qui unissent les amas épithéliaux au plages conjonctives que se sont élevées les principales discussions histologiques entre les deux théories endothéliale et épithélio-glandulaire. Nous faisons abstraction de ces différentes théories que nous exposons plus loin, pour ne donner ici qu'une simple description morphologique aussi objective que possible des figures observées. Du point de vue descriptif qui nous intéresse seul ici, nous devons retenir deux aspects du problème :

1° « A la périphérie de certains amas, les cellules malpighiennes s'écartent les unes des autres très nettement, laissant entre elles des espaces parfois considérables ; leur protoplasme émet des prolongements ordinairement très courts et terminés en pointes nettes qui contribuent à donner à ces éléments un aspect étoilé. » Ce sont en effet les cellules dites « étoilées » que nous décrit là MASSABUAU.

Tous les auteurs ont longuement insisté sur l'existence et la configuration de ces éléments qui semblent conduire, par des modications insensibles, de la morphologie du tissu épithélial à celle des cellules conjonctives. Ce n'est pas seulement à la périphérie des amas à bords diffus que BOSC et JEANBREAU ont trouvé ces modications, mais encore au niveau des formations d'aspect glandulaire le plus caractérisé.

2° Il est un autre endroit où les relations conjonctivo-épithéliales sont troublantes. Il arrive en effet que les cellules épithéliales pénètrent dans les fentes du tissu conjonctif dont l'endothélium se tuméfie et donne naissance à des cellules d'aspect polygonal qui se confondent avec les cellules du bourgeon initial. Ce sont les figures de Volkmann sur lesquelles nous aurons lieu d'insister ultérieurement.

Malgré la complexité et la grande variété des rapports intertissulaires, on peut essayer de les résumer, pour la clarté des idées, d'après le schéma suivant emprunté à MASSON. Les relations entre les tissus épithéliaux et mésenchymateux sont de deux sortes :

1° Les travées épithéliales — ou les tubes — sont

limités par une lame collagène qui dessine une barrière basale d'une parfaite netteté ;

2° Ou bien cette basale manque et les éléments épithéliaux et mésenchymateux se mélangent et s'intriquent au point qu'on ne peut plus les distinguer les uns des autres. Ce mélange se fait de plusieurs façons :

A. — Les cellules périphériques d'une travée, d'abord groupées en cordons anastomosés, peu à peu se disloquent et s'effilochent. Aux limites de la zone d'effilochage, les cellules éparpillées ne sont plus réunies que par leurs angles, puis semblent s'isoler tout en restant rameuses. Entre elles se trouve une substance hyaline à réaction mucoïde dans laquelle on peut mettre en évidence par places, de fines fibrilles.

B. — Entre les cellules d'une travée épidermoïde apparaît une substance amorphe mucoïde qui les écarte les unes des autres sans supprimer, du moins au début, leurs filaments d'union qui se colorent comme le mucus. Peu à peu cette substance intercellulaire augmente et dissocie partiellement les cellules qui deviennent étoilées, anguleuses. Cette substance est vraisemblablement sécrétée par les cellules dont bon nombre se colorent en totalité ou partiellement par le mucicarmin. La basale semble fondre et les cellules, de plus en plus éloignées, dessinent un réseau adamantinoïde dont les éléments les plus externes deviennent à tels points semblables à ceux du tissu conjonctif qu'on ne peut plus les en distinguer. Entre ces cellules dissociées dans la substance muqueuse, se dessinent de très fines fibrines collagènes.

C. — Les cellules de travées non malpighiennes s'isolent dans une substance mucœde qui se dépose entre elles. Elles s'arrondissent, se séparent, et la travée perd toute apparence de limitation.

Evolution.

La structure histologique des tumeurs mixtes est variable suivant leur âge. Voici la description qu'en font MM. ROUSSY, LEROUX et OBERLING dans leur précis d'anatomie pathologique :

« Dans les tumeurs jeunes et notamment dans les zones de prolifération qui se trouvent à la périphérie de la masse néoplasique, le tissu épithélial prédomine nettement. Il est constitué par des formations canaliculaires, tubuleuses ou acineuses, alternant avec des plages et des travées épithéliomateuses compactes au sein desquelles les cellules subissent la maturation épidermoïde avec production de globes cornés ou affectent des dispositions glanduliformes autour des cavités remplies d'un liquide albumineux fortement colorable par l'éosine. Le tissu conjonctif interstitiel forme, au contact des masses épithéliales, une bande hyaline souvent très nette et ne présente par ailleurs aucune différence avec le stroma de soutien banal de toute tumeur épithéliale.

Dans les tumeurs plus anciennes et notamment dans leurs parties centrales le tissu épithélial est plus clairsemé, réduit souvent à quelques travées ou amas cellulaires qui se trouvent disséminées dans un stroma abondamment développé. Celui-ci présente des aspects extrêmement variables. Par place c'est un tissu conjonctif

banal, riche en collagène et parfois hyalin ; ailleurs, les cellules conjonctives sont noyées dans une substance amorphe et mucicarminophile ; ailleurs encore, ce sont des plages cartilagineuses et même des formations osseuses. Les limites entre les masses épithéliales et le stroma polymorphe sont tantôt nettes, tantôt imprécises ; dans ce dernier cas les cellules périphériques des amas épithéliaux affectent une forme étoilée, s'isolent les unes des autres et se perdent dans une substance mucicarminophile ou chondroïde. C'est sur la signification de ces images que portent les divergences d'interprétation des auteurs ».

Un fait ressort de cette esquisse histologique. C'est qu'il est très délicat de faire une description objective des tumeurs mixtes. Les mêmes images sont en effet décrites différemment par beaucoup d'auteurs qui interprètent presque malgré eux et mêlent la pathogénie à la morphologie... Cela laisse entrevoir les nombreux problèmes qui sont soulevés par la nature même des tumeurs mixtes et que nous aurons à exposer ultérieurement.

CHAPITRE II

PATHOGENIE ET ORIGINE DES TUMEURS DITES « MIXTES » DES GLANDES SALIVAIRES

Les deux problèmes de la nature histologique des tumeurs mixtes et de leur origine sont liés par une étroite dépendance. Nous ne croyons pas qu'il soit possible de les séparer si l'on veut donner une vue générale de l'évolution des idées et permettre de suivre les étapes qui ont abouti aux notions actuelles. C'est à cet effet, et dans le but de montrer les différentes conceptions dans leurs influences réciproques et dans leurs rapports chronologiques, que nous voulons en brosser rapidement un tableau d'ensemble. Quant à l'historique proprement dit, il sera fait à propos de l'exposé de chacune des théories.

Le premier écrit que nous connaissions au sujet des tumeurs salivaires remonte à 1793, date à laquelle SIEBOLD Ch. G. publia sa « *Dissertatio de squirrho parotidis, ejusque cura, cum annexa extirpatae histo-*

ria ». De cette période relèvent la thèse de MURAT (an XI) et les « observations et réflexions sur quelques maladies de la glande parotide » de Martin d'OFFIGNY, chirurgien major aux Armées (1815). LARREY traite également des tumeurs salivaires dans ses cliniques chirurgicales du Val-de-Grâce (1818).

A cette première période d'intérêt exclusivement historique, fait suite une longue phase au cours de laquelle on assiste aux efforts de systématisation qui aboutiront à classer les affections des glandes salivaires et à élaborer la notion de « tumeur mixte ». Nous ne ferons que citer les travaux de VELPEAU, de DOLBEAU, de VIRCHOW, qui balisent cette longue route et il nous suffira de donner deux exemples pour montrer le chemin parcouru. En 1815, MARTIN D'OFFIGNY distingue « les engorgements avec plus ou moins de douleur et de tuméfaction et les engorgements froids avec ou sans signes d'inflammation » et il énumère, parmi ces derniers, les tumeurs « par accumulation d'un tartre qui peut prendre une consistance osseuse, par suite d'une inflammation critique avortée, par exhubérance », etc... Soixante ans plus tard, en 1876, paraît la thèse de PLANTEAU sur les tumeurs parotidiennes : « Ce sont, dit-il, ces tumeurs constituées par un grand nombre de tissus différents que j'ai l'intention d'étudier ; pour faciliter la description nous les désignerons sous le nom de tumeurs mixtes ou complexes. »

Dès lors, la notion de tumeurs mixtes est complètement isolée, leur dénomination fixée ; elles ont leur

place nosologique. La thèse de PÉROCHAUD, inspirée par MALHERBE (1884), marque le début des travaux de l'Ecole de Nantes qui propose la théorie épithélio-glandulaire cependant qu'en Allemagne VOLKMANN (1897) soutient la nature endothéliale des tumeurs mixtes. Ces deux théories vont résumer le débat pendant vingt ans, l'origine épithélio-glandulaire étant défendue par la très grande majorité des auteurs français et l'origine endothéliale par les Allemands.

Dès 1897 cependant, avec la thèse de PITANCE apparaît une troisième interprétation. Passées tout d'abord inaperçues, les idées de PITANCE, qui font dériver les tumeurs mixtes de germes embryonnaires, marquent une phase décisive dans l'histoire de ces tumeurs. Jusque-là, en effet, les discussions histologiques et pathogéniques étaient restées confondues. PITANCE, le premier, démembre le problème : il admet la nature épithéliale des éléments épithélioïdes mais rejette leur origine glandulaire. Ce sont les travaux de cette école dont l'importance est trop méconnue qui ont abouti en 10 ans, avec MASSABUAU (1907), à démontrer la nature épithéliale des éléments épithélioïdes. Par ce fait même, la théorie endothéliale a été ruinée et il n'est personne pour la défendre actuellement. On a coutume de dire à ce sujet que la théorie française l'a emporté sur la théorie allemande. Ce n'est pas tout à fait exact. Si la théorie endothéliale a sombré, la théorie épithélio-glandulaire n'en a pas triomphé pour cela ou tout au moins elle n'a triomphé que partiellement : la nature épithéliale des formations épithé-

liôides a été prouvée, mais non l'origine glandulaire de la tumeur, origine au sujet de laquelle la discussion reste encore ouverte aujourd'hui.

Nous venons de voir l'importance prise par la théorie des germes embryonnaires dans la réfutation de la théorie endothéliale. Les idées de PITANCE sont très intéressantes en soi et il nous semble que c'est avec elles qu'est apparue la notion d'inclusion embryonnaire. Elles ouvrent l'ère des théories embryonnaires et de la théorie branchiale en particulier, défendue par CUNÉO et VEAU en 1900 puis reprise par CHEVASSU en 1910.

Dans le cadre d'une spécificité cellulaire absolue, la conception des inclusions branchiales offrait une solution séduisante du problème anatomo-pathologique des tumeurs mixtes. Les travaux d'ALEZAI et PEYRON, en 1908, démontrant la plasticité des épithéliums, ont rénové le problème en l'élargissant et c'est sur cette notion de métaplasie que reposent les travaux modernes de P. MASSON. Parmi les idées nouvelles récemment émises sur la question, signalons enfin le rôle fondamental attribué par R. LEROUX à l'interaction tissulaire dans la constitution des substances fondamentales.

Ce court aperçu évolutif a permis de constater la multiplicité et la variété des interprétations des tumeurs mixtes. La terminologie utilisée pour désigner ces tumeurs reflète bien ces divergences qui se traduisent par une synonymie remarquablement riche. Chaque auteur résume en quelque sorte dans la déno-

mination qu'il propose, l'idée qu'il se fait de la tumeur. Ainsi l'on peut citer, parmi ces nombreuses dénominations: enchondrome (VIRCHOW), tumeur à cartilage tubulé (MECKEL), chondrome muqueux prolifère (BÖTTCHER), myxo-sarcome (KOCHER), cancroïde muqueux (FÖRSTER), épithéliome alvéolaire (MALASSEZ); épithélioma à trame variable (MALHERBE), endothéliome (VOLKMANN), tumeur mixte (PLANTEAU), branchiome (CUNÉO et VEAU), enclavome (CHEVASSU), myxo-chondro-endothéliome (ROCHA SANTOS).

La théorie endothéliale.

Définition.

Pour VOLKMANN, qui fut le principal défenseur de cette théorie, les éléments épithélioïdes des tumeurs mixtes seraient développés au dépens de l'endothélium des fentes lymphatiques du tissu conjonctif : les tumeurs mixtes sont en réalité des tumeurs uniquement conjonctives.

Cette théorie n'a plus qu'un intérêt historique. Dans un article qu'ils ont publié en 1922, MÉNÉTRIER et PEYRON écrivaient à son sujet : « ...La liste est vraiment trop longue des auteurs divers — chirurgiens et anatomo-pathologistes — qui, avec des variations ordinairement insignifiantes, ont reproduit cette conception inexacte... ». Aussi serons-nous aussi bref que possible dans cet exposé que nous faisons simplement dans le but d'être complet.

Historique.

C'est en Allemagne qu'elle est née et qu'elle a pris tout son développement. Pour VIRCHOW déjà, en 1867, les amas épithéliaux étaient d'origine conjonctive et le tissu glandulaire n'entrait pour rien dans leur formation. BILLROTH, l'un des premiers, ramena également ces tumeurs à des néoplasies conjonctives. KOLACZECK, prétendant préciser l'origine, fait de ces tumeurs des angio-sarcomes. Cette théorie, assez absolue, fut combattue par ACKERMANN, KLEBS, BERGMANN et par KAUFMANN qui pensait qu'il s'agissait de sarcomes alvéolaires et plexiformes. C'est alors que VOLKMANN introduisit la notion de l'origine endothéliale (1895). Cette théorie eut un gros retentissement en Allemagne et fit bientôt de nombreux adeptes, chacun d'ailleurs apportant quelque modification à la conception originelle. C'est ainsi que WOLKMANN faisait dériver les tumeurs de l'endothélium des fentes lymphatiques, KOLISKO incrimine l'endothélium des gaines lymphatiques péri-vasculaires et d'autres, comme EISENMENGER et KUTTNER, pensent que c'est l'endothélium des vaisseaux qui prolifère.

La théorie à peu près unanimement adoptée en Allemagne fut également admise en France par quelques auteurs. En 1899, CURTIS et PHOCAS font une critique sévère mais judicieuse de la théorie épithélio-glandulaire. La même année, BOSC et JEANBREAU se déclarent également partisans de l'origine endothéliale des tumeurs mixtes. Selon l'expression de Roux : « On voyait de l'endothéliome partout... »

Nous avons expliqué comment cette théorie a été définitivement ruinée par la démonstration de la nature épithéliale des éléments épithélioïdes, grâce aux travaux de BERGER, MASSABUAU (1907), etc... A peu près complète-

ment abandonnée, elle ne trouve guère plus de partisans qu'en Birsch-Hirschfeld.

Exposé.

On peut ramener à six, le nombre des arguments principaux qui servent à étayer la théorie conjonctive.

1° La forme des cellules. KAUFMANN et NASSE attachent une grande importance à la forme des cellules qui, aplaties et en certains points réduites à une mince lame protoplasmique, ressemblent absolument à des cellules endothéliales.

2° Les rapports des cellules épithélioïdes et du tissu conjonctif. CURTIS et PHOCAS affirment la continuité des cellules étoilées épithélioïdes et des éléments conjonctifs. De même pour BOSC et JEANBREAU qui en concluent la nature conjonctive des éléments épithélio-mateux.

3° La capsule de ces tumeurs est invoquée comme une preuve de l'indépendance absolue qu'elles présentent vis-à-vis du tissu glandulaire.

4° Si les glandes prennent part à la genèse du néoplasme on devrait pouvoir, d'après VOLKMANN, surprendre à la périphérie, c'est-à-dire au niveau de la zone d'extension de la tumeur, des modifications dans les acini glandulaires voisins. Or il n'en est rien.

5° KAUFMANN et MASSON donnent une grande valeur à la disposition plexiforme des amas pseudo-épithéliaux qui ne pourrait s'expliquer que par une prolifération des cellules endothéliales des vaisseaux.

6° VOLKMANN pense avoir saisi la prolifération endothéliale au début.

Critique.

Il est absolument sans aucun intérêt, même du point de vue historique, de refaire la critique d'une théorie depuis longtemps abandonnée par tous les auteurs. D'autant plus que nous retrouverons à propos de la théorie épithélio-glandulaire certains des arguments énumérés ci-dessus et que nous aurons à les discuter.

Cependant, récemment en 1922, MÉNÉTRIER et PEYRON, ont repris l'analyse des erreurs de la théorie endothéliale. A vrai dire, leur étude ne s'adresse pas à la théorie elle-même; elle a une portée plus générale; c'est surtout la critique d'une méthode de travail et de raisonnement. Pour ces auteurs, la méprise de VOLKMANN résulterait d'une part d'une erreur de fait et d'autre part de graves erreurs de méthode.

1° *Erreur de fait ou d'interprétation* : On connaît l'aspect endothéliforme des tumeurs mixtes, Volkmann et ses continuateurs *ont conclu à la nature lymphatique d'une cavité sous prétexte que le revêtement était constitué d'éléments aplatis.*

2° *Erreurs de méthode.*

a) La première erreur « consiste à croire qu'une morphologie néoplasique peut, dans un organe donné, être définie ou se constituer, sans qu'il soit nécessaire de tenir compte des dispositions normales ou

des stades de transition. En fait, un endothélium lymphatique constitue une formation très spéciale, toujours moins banale que ne le croyait VOLKMANN » ; d'autre part on n'a pas cherché les cavités et fentes lymphatiques servant de point de départ à la néoplasie et « l'on n'a jamais démontré à ce point de vue une forme authentique de transition ».

b) La seconde erreur... « fut dans le cas particulier de prendre comme point de départ de la tumeur, des formations résultant en réalité d'une différenciation plus ou moins avancée mais toujours secondaire d'éléments épithéliaux ». L'axe de la question est toujours la fameuse continuité entre les épithéliums et le tissu conjonctif... « Les partisans de la théorie endothéliale la reconnurent sans doute et l'affirmèrent, mais ils se trompaient dans leur interprétation en prenant comme point de départ les pseudo-fentes lymphatiques, et les réseaux de cellules étoilées qui représentent au contraire un état terminal ».

En considérant les éléments étoilés comme le point de départ de la néoplasie, VOLKMANN, BOSC, etc... commettaient en réalité une erreur générale du même ordre que celle qu'on commettrait en considérant par exemple le réseau étoilé adamantin comme l'ébauche de l'assise génératrice à cellules cylindriques de la périphérie.

La théorie épithélio-glandulaire.

Définition.

Pour les partisans de cette théorie les tumeurs mixtes se développent au dépens des glandes salivaires; les éléments épithélioïdes sont de nature épithéliale et ont pour origine les cellules des acini glandulaires; les éléments conjonctifs tirent leur origine du tissu conjonctif périacineux. Telle était du moins la conception classique. Nous verrons ultérieurement les modifications qui lui ont été apportées par la suite et tout récemment encore. En effet la théorie épithélio-glandulaire si elle est encore discutée est admise aujourd'hui par la majorité des auteurs et c'est elle qui sert de base aux discussions histologiques actuelles.

Nous allons exposer la théorie épithélio-glandulaire dans sa conception classique. Nous en ferons ensuite la critique. Nous réservons pour un chapitre ultérieur l'étude des interprétations modernes de cette théorie, de MASSON d'une part et de R. LEROUX d'autre part; interprétations à propos desquelles nous passerons en revue les problèmes d'actualité.

Historique.

L'origine de cette théorie remonte aux premières recherches anatomo-pathologiques faites par les auteurs français au sujet des tumeurs des glandes salivaires.

Mais c'est en 1884 que PÉROCHAUD, dans sa thèse inspirée par MALHERBE, soutient l'origine glandulaire de ces tumeurs. Il attribue d'ailleurs également un rôle important au tissu conjonctif qui, dans certains cas, peut prendre le pas sur les néoformations épithéliales qu'il étouffe. Vers la même époque, DE LARABRIE aboutit aux mêmes conclusions. Cette opinion est désormais classique en France. Les travaux de DEFONTAINE, R. PONSOT (1894), A. COLLET (1895) viennent la confirmer. BERGER, en 1897, fait un résumé très complet des travaux antérieurs à lui, précise la théorie qu'il soutient et fait une critique fort judicieuse de la théorie conjonctive. MOUSTIER, dans son article du « Traité de Le Dentu et Delbet », adopte absolument les conclusions de Berger, et Malherbe soutient à nouveau ces idées en 1904 dans la thèse de son élève PAILLER.

Cette première phase peut être considérée comme la période de lutte entre la théorie épithéliale et la théorie conjonctive. Les travaux de MASSABUAU (1907) marquent la fin de cette période. Les conclusions en faveur de la nature épithéliale des formations épithélioïdes sont reprises par LENORMANT, RUBENS DUVAL et COTTARD, CHEVASSU, HÆUILLY et BOECKEL et désormais adoptées par tous les auteurs. Mais si l'accord est établi sur la nature des formations épithéliales, il n'est pas fait sur leur origine. Et comme nous l'avons montré en traitant de l'évolution des théories émises au sujet des tumeurs mixtes, l'origine glandulaire est encore discutée.

Actuellement P. MASSON admet, sans y insister, l'origine épithéliale salivaire aux dépens de formations adultes ou embryonnaires et R. LEROUX penche en faveur de l'origine aux dépens de la portion épithéliale de la glande, tant des lobules acineux que des canaux excréteurs.

Exposé.

La forme des cellules épithéliales, leur aspect glandulaire en certains points est le seul argument véritable de la théorie épithélio-glandulaire. « Le début des tumeurs mixtes dans tous les cas où nous avons pu l'observer s'est fait au dépens de l'épithélium glandulaire », écrit PÉROCHAUD dans sa thèse. Dans un article de Berger sur les tumeurs mixtes du voile du palais (1897) on trouve : « ... sur certains points, ces tubes présentent une lumière. Les cavités tubulées sont parfois ramifiées et ces ramifications autour d'un tube plus important simulent l'aspect d'un canal excréteur et de culs-de-sac glandulaires en voie de prolifération ». C'est l'argument de « l'apparence » comme l'écrivent CURTIS et PHOCAS qui le jugent insuffisant. Ailleurs cependant les conclusions semblent plus formelles et se basent sur des descriptions morphologiques. Telles sont celles de la thèse de PAILLER, reposant sur l'examen histologique de 39 tumeurs de la parotide : « Le début du néoplasme dans tous les cas où nous avons pu l'étudier, s'est fait au dépens de l'épithélium des culs-de-sac glandulaires ou des canaux excréteurs. Les culs-de-sac prolifèrent abondamment ; ils se laissent distendre par la poussée épithéliale et, après avoir éclaté, répandent leur contenu dans la trame »...

Malgré tout, cet argument unique de l'aspect des cellules semble assez faible, d'autant plus qu'il était invoqué également par la théorie endothéliale. L'im-

pression que donnait la discussion est bien résumée dans le passage de CURTIS et PHOCAS: « Demandez aux uns quelle est l'origine des tumeurs mixtes de la parotide, ils vous répondront qu'elles sont épithéliales parce que les cellules qui s'y trouvent ont un aspect épithélial. Adressez la même question aux autres, ils vous mettront sous les yeux des préparations ou des figures où vous verrez naître pour ainsi dire le néoplasme au sein du tissu conjonctif ».

Critique.

Il convient essentiellement dans la discussion de la théorie épithélio-glandulaire de distinguer deux groupes parmi les objections qui lui sont faites, selon qu'elles s'adressent à la nature épithéliale des cellules indifférentes ou à l'origine glandulaire de ces éléments. Le premier groupe a été en effet définitivement réfuté depuis longtemps. La présence de globes cornés épidermiques et l'existence de cellules de type spino-cellulaire ont depuis longtemps tranché la question. CHEVASSU écrivait déjà en 1910 « Loin de moi l'intention de recommencer ici la discussion un peu fastidieuse aujourd'hui de l'origine épithéliale ou endothéliale des éléments épithélioïdes ». Nous ne reprendrons donc pas « les faits de la cause puisqu'aussi bien on peut la considérer comme jugée ». De toute autre importance sont les objections élevées contre l'origine glandulaire des tumeurs; elles méritent examen puisque cette origine est toujours discutée. Aussi allons-nous les passer en revue.

L'apparence glandulaire des éléments épithéliaux, qui constitue l'unique argument positif de la théorie glandulaire a été fort discutée. Nous avons montré en l'exposant qu'il était assez fragile. CURTIS et PHOCAS analysant les travaux de PLANTEAU, MALASSEZ, PÉROCHAUD. DE LARABRIE et BERGER montrent que ces auteurs ne sont jamais très affirmatifs dans leurs descriptions morphologiques et concluent d'autre part que l'aspect d'une cellule est insuffisant pour permettre de juger de son origine. D'autre part Bosc et JEANBREAU d'une part et MASSABUAU d'autre part ont bien montré — en tirant d'ailleurs de ce fait des conclusions opposées — que beaucoup des formations glanduliformes décrites par les partisans de la théorie épithélio-glandulaire comme des acini plus ou moins modifiés, étaient en réalité des tubes pseudo-glandulaires et devaient être interprétées comme résultant de la dégénérescence des éléments épithélioïdes. Quoiqu'il en soit, il est indiscutable qu'il existe des formations glandulaires vraies dans les tumeurs mixtes et MASSABUAU d'ailleurs le décrit. Tout récemment, P. MASSON en fait les souches cellulaires initiales de ses tumeurs à partir desquelles se produiront les variations épithéliales qui aboutiront aux aspects divers observés. Nous verrons également plus tard que l'analyse des éléments constitutifs des tumeurs mixtes viendra confirmer la réalité de l'aspect glandulaire de certains éléments épithéliaux de ces tumeurs.

L'existence d'une capsule est une lourde objection

faite à l'origine glandulaire des tumeurs mixtes. Dans l'étude de ces tumeurs on attache une grande importance à la présence d'une capsule conjonctive séparant la tumeur proprement dite des parties de la glande restées saines. NASSE et VOLKMANN ont constaté que dans toutes les tumeurs à point de départ manifestement glandulaire, la capsule fait défaut. Quant aux auteurs qui croient à la fréquence des inclusions embryonnaires, ils considèrent la présence de cette capsule comme un argument de haute importance à l'encontre des théories glandulaires de ces tumeurs. En réalité la valeur de cette capsule a peut-être été exagérée. ALEZAIS et PEYRON, en 1908, ont eu l'occasion d'étudier « un épithélioma pur de la parotide offrant à sa périphérie une capsule fibreuse homogène dense qui semblait l'isoler complètement » et ce n'est que par des coupes en série qu'on est arrivé à trouver des points de transition. Donc le moins qu'on en puisse dire c'est que pour qu'une capsule prenne une valeur morphologique indiscutable il faut multiplier les coupes, ce qui n'a pas toujours été fait, évidemment. D'ailleurs R. LEROUX a publié en 1928 un cas de tumeur épithélioïde de la parotide particulièrement démonstratif à ce sujet et où l'examen microscopique montrait la continuité directe de la glande et de la tumeur sans interposition d'aucune coque conjonctive fibreuse. Par conséquent l'existence d'une capsule ne saurait être considérée aujourd'hui comme une objection décisive à l'origine glandulaire des tumeurs.

L'impossibilité de constater à la périphérie des phénomènes de prolifération au niveau des acini glandulaires, est encore invoquée comme une preuve de la non participation des glandes au développement de la tumeur. D'ordinaire, écrit PITANCE, « lorsqu'on examine la périphérie des épithéliomes, il est presque toujours possible de constater une zone d'accroissement dans laquelle les éléments normaux commencent à participer à la genèse du néoplasme ». D'autre part, pour faire la preuve de l'origine glandulaire, il faudrait établir la continuité histologique entre les cellules du néoplasme et celles du tissu sain; cette preuve doit reposer tout entière sur les connexions histologiques des éléments dont il s'agit de déterminer la nature. C'est la condition nécessaire et suffisante requise par CURTIS et PHOCAS. BOSC et JEAN-BREAU adoptent la même attitude et l'on est conduit à la rapprocher de celle que MÉNÉTRIER et PEYRON prennent vingt ans plus tard vis-à-vis de la théorie endothéliale lorsqu'ils écrivent à son sujet : « l'erreur consiste à croire qu'une morphologie néoplasique peut, dans un organe donné, être définie ou se constituer sans qu'il soit nécessaire de tenir compte des stades de transition ». En réalité ces reproches sont-ils fondés ? LOWENBACH lorsqu'il tente de donner la preuve de l'origine épithéliale de certains cylindromes est très catégorique au sujet des formes de transition. Dans sa première observation il dit « Dans cinq ou six points je vis au voisinage immédiat d'acini sains, nullement comprimés, des masses de néo-

plasme juxtaposées aux culs-de-sac glandulaires, sans trace d'aucune séparation conjonctive ou vasculaire ». Par ailleurs l'auteur a vu réellement se détacher des conduits excréteurs de la sous-maxillaire, des bourgeons épithéliaux qu'il considère comme le début du néoplasme. On ne peut pas être plus précis et cette observation serait tout à fait convaincante s'il ne s'agissait d'une tumeur quelque peu différente des tumeurs mixtes. Par contre le cas de LEROUX, cité plus haut, nous paraît démonstratif, l'auteur ayant vu la tumeur « naître sur la glande adulte parfaitement reconnaissable ».

L'existence de globes cornés et de formations malpighiennes indiscutables dans les tumeurs mixtes, si elle a ruiné la théorie endothéliale, a constitué pour l'origine glandulaire une objection. PITANCE prétend que cette théorie est incapable d'expliquer la formation des globes cornés ; de même MASSABUAU après avoir montré l'intrication des deux sortes de prolifération, la prolifération glandulaire normale ou modifiée et la prolifération malpighienne, rejette la théorie glandulaire. C'est là une des raisons principales qui fait adopter à ces deux auteurs la théorie des inclusions embryonnaires « qui explique fort bien et explique seule, la présence de deux types d'épithélium, leur intimité et leur intrication ». La notion d'une spécificité cellulaire étroite était à la base de ces conceptions. En 1909, ALEZAIS et PEYRON ont montré que les inclusions mises à part, les glandes salivaires étaient capables d'édifier, au dépens de leur épithélium pro-

pre, des formations malpighiennes embryonnaires ou adultes ». Les auteurs ont même décrit des cellules qu'ils appellent « cellules intermédiaires » parce qu'elles représentent un stade de l'évolution des éléments glandulaires vers les cellules malpighiennes. En réalité, la coexistence et la continuité des deux épithéliums dans les tumeurs mixtes est très compatible avec l'origine glandulaire de ces tumeurs et nous en verrons l'explication en étudiant ultérieurement les théories de P. MASSON et de R. LEROUX.

La localisation des tumeurs mixtes hors des glandes salivaires n'est pas expliquée par la théorie glandulaire, soutiennent les partisans des théories embryonnaires. Cet argument, d'apparence logique, est au fond sans valeur car en dehors des trois glandes salivaires classiques, existent, disséminées dans toute la muqueuse bucco-pharyngée, des glandules salivaires aux dépens desquelles peuvent se développer des tumeurs. Ainsi s'expliquent parfaitement à l'aide de la seule théorie glandulaire, les localisations dites à tort « extra-salivaires » des tumeurs mixtes.

Telle est la théorie épithélio-glandulaire classique et les objections qui lui ont été opposées. Nous voyons qu'en réalité aucune d'elles n'est décisive. Cette théorie est toujours d'actualité. Nous verrons ultérieurement quelles sont les conceptions de ses défenseurs actuels.

Les théories embryonnaires.

Définition et classification.

Les tumeurs mixtes sont ici interprétées comme des tumeurs d'origine embryogénique. Ce sont des « dysembryomes » comme les a appelées LETULLE, résultant « de malfaçons, de défauts architectoniques », d'îlots cellulaires inutilisés au cours du développement de l'embryon et « prédestinés aux métamorphoses tumorales ». (ROUX). Telle est la notion commune aux diverses théories d'origine embryonnaire, notion qui repose sur les deux faits d'observation suivants :

1° « L'identité de structure des tumeurs à tissus multiples des diverses régions, régions troublées toujours au cours de leur développement embryonnaire, véritables points faibles de l'organisme ».

2° La multiplicité des tissus observés et leur intime complexité, ces derniers caractères ne pouvant être conçus, dans le cadre de la spécificité cellulaire, que grâce à la théorie embryogénique. La spécificité cellulaire est en effet à la base de la conception de cette théorie. Pour ses partisans, l'hétérotopie suffit à expliquer la tumeur car chaque espèce cellulaire de la tumeur était représentée dans l'hétérotopie.

Ainsi que l'écrit ROUX dans sa thèse, les divergences commencent lorsqu'il s'agit de localiser dans le temps « la malfaçon » et de déterminer le moment de

l'inclusion. Pour les uns c'est dans les premières heures du développement que se fait cette inclusion : théorie blastomérique, théorie nodale; pour d'autres il s'agit d'une inclusion de l'appareil branchial; pour les autres enfin, elle se produit plus tardivement au moment du bourgeonnement de l'ébauche parotidienne : théorie des germes embryonnaires. Nous allons exposer rapidement les diverses théories.

1) THEORIE BLASTOMERIQUE ET THEORIE NODALE

A vrai dire, ces théories n'ont pas été émises au sujet de la pathogénie des tumeurs mixtes. Ce sont des théories de biologie générale, visant à une explication de l'histogénèse en général et dont l'emploi pour l'interprétation du problème des tumeurs mixtes ne constitue qu'une application très particulière. Quoique indépendantes l'une de l'autre, ces deux théories sont assez voisines pour que nous puissions les grouper ensemble. L'une, la théorie blastomérique est basée sur l'expérimentation; l'autre, la théorie nodale, est essentiellement une conception : c'est là leur principale différence.

THÉORIE BLASTOMÉRIQUE. — Elle a eu pour point de départ les travaux de W. ROUX et de ses élèves sur les œufs de batraciens. W. ROUX pensait que dans l'œuf, aux premières figures de la division, l'embryon était composé de cellules segmentaires ayant chacune une destination nette et précise et devant former une

partie du corps bien déterminée. Il comparait la formation d'un embryon à un travail de mosaïque. D'autres expérimentateurs HERTWIG, SCHULTZ, MORGAN reprirent ces travaux et en tirèrent des conclusions toutes différentes : les blastomères sont tous équivalents entre eux; jusqu'à un stade déterminé ils sont totipotents. Chacun d'eux évolue séparément; sa destinée dépend de la place qu'il occupe dans l'ensemble et des conditions extérieures qui influent sur lui.

« En 1900, écrit ROUX (de Montpellier) dans sa thèse, R. BONNET se basant sur ces expériences lança la théorie blastomérique des embryomes : un blastomère inclus, évoluant plus tard pour son propre compte, pourra donner naissance à une tumeur d'autant plus complexe que l'inclusion sera plus précoce ». Dans ces conditions le développement d'une tumeur mixte correspondrait donc à une inclusion assez tardive.

THÉORIE NODALE. — Elle est encore appelée théorie de BARD du nom de l'auteur qui l'a émise. Voyons quelles sont les idées de BARD.

L'ovule fécondé est une cellule unique et complexe contenant en elle tous les devenir de l'organisme adulte. Le passage de cette cellule aux divers tissus s'effectue en vertu de deux processus simultanés : La *multiplication* des éléments, fait qu'à une cellule unique ont succédé des cellules innombrables. La *différenciation* a pour effet de substituer à une seule espèce cellulaire, une multitude d'espèces. Les premières cellules (Blastomères totaux) résultant de la

division de l'ovule sont encore capables de donner lieu à un organisme complet, mais plus petit. Un moment arrive où les cellules devenues plus nombreuses contiennent en puissance, non pas tous les tissus comme l'ovule, non pas un seul tissu comme les éléments définitifs différenciés, mais une pluralité de tissus : BARD leur a donné le nom de *cellules nodales*. Puis la différenciation se poursuivant au fur et à mesure de la multiplication, nous arrivons à des cellules de moins en moins complexes, pour aboutir enfin aux tissus entièrement différenciés qui constituent l'organisme humain.

Telle est la conception de l'arbre histogénique de BARD. C'est NADAL qui, en 1912, a appliqué aux tumeurs mixtes la théorie de BARD. D'après cette théorie, les tumeurs à tissus multiples sont dues à la persistance accidentelle de cellules nodales au sein des tissus normaux. Leur complexité est en rapport avec le degré de parenté de la cellule nodale considérée et de l'ovule. « Si les cellules nodales, par des divisions successives, ont été dégagées d'une partie de leurs potentialités tissulaires, la néoplasie qui en résultera sera plus simple ». De même que tout à l'heure dans l'hypothèse de la théorie blastomérique, la tumeur mixte, de simplicité relative, correspondait à une inclusion assez tardive, de même ici la cellule nodale qui donne naissance à une telle tumeur est assez éloignée de l'ovule. Dès lors le caractère mixte des tumeurs s'explique de soi-même, sans qu'on ait à invoquer « l'inclusion, la persistance ou l'entraînement de

débris embryonnaires des trois feuillets », puisque les cellules nodales contiennent tous les tissus en puissance.

Par ailleurs NADAL a continué dans la voie que BARD avait indiquée. Poussant les idées de son maître à l'extrême, il est arrivé aux conceptions suivantes, qui furent publiées dans un article sur « La nature de tumeur mixte (*Revue de chirurgie* 1912), que nous allons exposer rapidement en citant souvent l'auteur intégralement. L'ontogenèse est une phylogénèse abrégée : à chaque stade de l'évolution de l'embryon correspond dans la vie de l'espèce une forme analogue. Un moment fut où l'espèce était représentée par cette forme-là ; à ce moment les tissus de cet organisme eussent été considérés comme simples par des observateurs ; ce sont cependant ces mêmes tissus aux dépens desquels se sont développées dans une longue suite phylogénique, des centaines de nouvelles espèces tissulaires de variétés croissantes. La connaissance du passé nous autorise à prévoir l'avenir. Les cellules de notre organisme qui constituent des tissus simples actuellement, pourront très vraisemblablement dans le cours ultérieur de la phylogénèse se dédoubler en une pluralité de nouvelles espèces tissulaires. Leur simplicité est donc relative ; elles sont simples pour le stade actuel. En un mot : la cellule simple d'un stade de la phylogénèse est la cellule nodale des stades ultérieurs. D'autre part, le processus de formation des organes par bourgeonnement et différenciation ultérieure du bourgeon per-

siste pendant toute la vie de l'embryon; il serait donc absurde de penser que ce processus cesse à la naissance, accident contingent qui ne saurait être considéré comme une étape capitale de l'histogénèse. L'auteur complète donc la théorie de l'arbre histogénique de BARD par l'hypothèse qu'il énonce ainsi :

« Le même processus de dédoublement de cellules complexes qui réside à la constitution des ébauches tissulaires chez l'embryon, assure pendant la phase extra-utérine de l'évolution, l'achèvement et la rénovation des tissus et des organes ».

2) LA THEORIE BRANCHIALE

Les tumeurs mixtes seraient des néoplasmes nés aux dépens des restes embryonnaires de l'appareil branchial, lors de l'évolution de cet appareil.

HISTORIQUE.

Virchow et Renaut songeaient déjà à incriminer le cartilage de MECKEL, et HUISBERG pensait même au cartilage de REICHERT. Mais c'est CUNÉO et VEAU qui, en 1900, au Congrès international de Médecine, développèrent formellement l'origine branchiale des tumeurs mixtes cervico-faciales. Dans sa thèse sur l'épithélioma branchial du cou (1901), Veau tirant argument de la ressemblance des épithéliomas et des tumeurs mixtes pour démontrer l'origine branchiale des premiers, écrit : « Un jour viendra (bientôt peut-être) où cette origine embryonnaire des tumeurs mixtes sera universellement adoptée... ». De fait, cette nouvelle théorie fut admise

rapidement par de nombreux auteurs. R. VIGNARD et MOURIQUAND, en 1904 ; LENORMANT, RUBENS DUVAL et COTTARD, en 1908, l'adoptent successivement. CHEVASSU reprend la théorie en 1910, reconnaissant la généralité du processus tumoral qu'il propose de désigner sous le nom d'enclavome. En 1911, LECÈNE et MONDOR apportent en faveur de la nouvelle théorie une observation particulièrement démonstrative.

Très discutée, la théorie branchiale aujourd'hui encore, malgré la prédiction de Veau, est loin d'être adoptée par tous les auteurs. Parmi les partisans actuels nous pouvons citer MM. ROUFFART-THIRIAR, CAUSSÉ, BONNET-ROY.

EXPOSÉ.

Cette théorie repose essentiellement sur des observations d'ordre embryologique. La thèse de VEAU est particulièrement explicite à cet égard.

« L'arc maxillaire se divise en arc maxillaire supérieur et en arc maxillaire inférieur. L'arc maxillaire supérieur, en se soudant au bourgeon frontal, constitue la face dont je ne veux pas m'occuper ici. L'arc maxillaire inférieur devient prépondérant. Il domine l'arc hyoïdien ; il formera la mâchoire inférieure... Un sillon, première fente branchiale externe, sépare l'arc maxillaire de l'arc hyoïdien... L'évolution de la première fente branchiale externe est différente en haut et en bas... En haut (région parotidienne) l'arc maxillaire surplombe l'arc hyoïdien qui est refoulé vers la profondeur (l'apophyse styloïde est profonde). La saillie maxillaire se soude à la masse protovertébrale. Le sillon parotidien est le reliquat de cette union. Il s'ensuit que dans la région parotidienne les téguments du deuxième arc sont tout entiers inclus sous le premier arc. Les débris

tégumentaires formeront des tumeurs qui seront recouvertes par la parotide et sembleront être développées dans la profondeur de la glande. Ce sont les épithéliomas branchiaux de la région parotidienne (CUNÉO et Victor VEAU). En bas, la première fente branchiale traverse la région sus-hyoïdienne... La fente branchiale pourrait disparaître par déplissement ; elle serait refoulée par le tissu sous-jacent. Elle peut disparaître par enclavement ; la saillie supérieure se souderait à la saillie inférieure ; les téguments seraient enclavés entre les deux arcs... Un fait reste : c'est la possibilité, sinon la constance de l'enclavement des cellules tégumentaires lors de la disparition des fentes. Ces débris formeront des épithéliomas branchiaux. Le plus souvent ces épithéliomas seront au contact de la glande sous-maxillaire ; plus superficiels qu'elle, ils sont connus sous le nom de tumeur mixte de cette glande ». Et l'auteur de conclure : « ...La connaissance de ces débris, l'étude de leur situation nous permettent de comprendre sous un même titre les tumeurs qu'ils forment : tumeurs mixtes parabuccales ; tumeurs du médiastin, épithéliomas branchiaux du cou. Ce sont toutes des branchiomes ».

L'étude embryologique de la régression des arcs branchiaux constitue la base de la théorie branchiale des tumeurs mixtes, ainsi que nous venons de le voir. A partir de cette théorie, s'expliquent facilement :

1° Les ressemblances que présentent entre eux tous ces néoplasmes en dépit de leurs sièges variés, et leur complexité histologique : on sait, en effet, la multiplicité des tissus qui prennent part à la constitution de l'appareil branchial : cellules épithéliales, tissu cartilagineux, tissu conjonctif jeune.

2° La localisation de ces tumeurs mixtes dans la zone cervico-faciale au niveau des points où peuvent se rencontrer des reliquats de fentes branchiales ou des sillons séparant les différents bourgeons primitifs du massif facial et la localisation de certaines tumeurs mixtes en dehors de toute glande salivaire, comme par exemple dans l'observation de LECÈNE et MONDOR où la tumeur s'était développée dans le triangle carotidien supérieur, absolument indépendamment des glandes salivaires.

Telle est la doctrine de CUNÉO et VEAU et ses principaux arguments. C'est elle encore qui a été reprise mais avec certaines nuances en 1910 par CHEVASSU. Pour cet auteur, dans la plupart des points de l'organisme on peut rencontrer des tumeurs produites par des inclusions pathologiques. Ce peuvent être des tumeurs très complexes : tératomes, des tumeurs moins complexes : embryomes proprement dits et enfin « des tumeurs beaucoup plus simples ne renfermant que des tissus qui normalement siègent dans la région où la tumeur s'est développée. Ces tumeurs dues à l'enclavement plus tardif, en un point de l'embryon, de parcelles de tissus adjacents pourraient être désignées sous le nom « d'enclavome » si l'on admet, comme je le pense, qu'elles sont dues à un enclavement local ». CHEVASSU élargit donc la conception de CUNÉO et VEAU. D'après ce que nous venons de voir, sa théorie s'applique à tous les points de l'organisme susceptibles d'inclusions locales; la théorie branchiale devient l'application à la région cervico-faciale des idées

plus générales de CHEVASSU ; le branchiome devient un « enclavome » cervico-facial.

CRITIQUE.

Dans notre rapide exposé de la théorie embryonnaire nous avons rencontré trois grands groupes d'arguments en faveur de cette théorie, basés respectivement sur l'étude embryologique des arcs branchiaux, sur l'histologie et la topographie des tumeurs mixtes.

1° *Les arguments embryologiques* sont critiqués avec soin dans la thèse de ROUX qui reproduit les travaux de VIALLETON et de FORGUE et MASSABUAU. Nous lui empruntons le passage suivant :

« Le Professeur VIALLETON s'est élevé contre la notion de l'arc branchial, admise jusqu'en 1908, faisant de cet arc un tout bien différencié avec épithélium pavimenteux stratifié, épithélium cylindrique et axe conjonctivo-vasculaire, répondant à des parties du cou comme l'ont voulu montrer les schémas faux de Cusset et de Sutton. L'entité des arcs viscéraux est entièrement arbitraire, d'abord parce que ces arcs branchiaux sont très éphémères et que nous n'avons que des ébauches, des rudiments d'arcs branchiaux. Chez l'homme, SOULIER et BARDIER ont montré qu'ils ont déjà disparu sur des embryons de 14 m/m. De plus, de bonne heure, les parties constituant de ces arcs se disloquent chez les amniotes : « Le cou, disait VIALLETON, est une néo-formation produite par l'étirement d'une zone de substance intercalée chez les mammifères entre le 3° et le 4° arc aortique ». Cette nouvelle conception de la formation du cou et du rôle topographique des arcs branchiaux ébranle considérablement la théorie de VEAU

qui a pour base des constatations faites sur des embryons de plus de 14 m/m., stade auquel les arcs ont disparu en tant qu'arcs distincts. Elle compromet aussi la théorie générale des branchiomes puisque la partie antérieure du cou depuis l'hyoïdien jusqu'à la clavicule est une formation étrangère aux arcs branchiaux ».

Nous avons vu d'autre part que la théorie de VEAU se base, dans la région parotidienne, sur la soudure entre la saillie maxillaire et la masse paratovertébrale. FORGUE et MASSABUAU réfutent ce fait car, disent-ils (thèse de ROUX) :

« 1° La partie centrale du premier sillon, celle qui fait suite à la fente auditive est trop éloignée de la région protovertébrale, trop antérieure, pour qu'une union soit possible.

2° Pendant la plus grande partie de l'existence des arcs branchiaux, la première protovertèbre reste bien au-dessous de la région qui correspond au premier arc viscéral. Sur un embryon de 15 m/m., il n'y a pas de sillon parotidien, celui-ci apparaît ultérieurement chez le fœtus déjà âgé, et il est le résultat de la saillie de la branche montante du maxillaire inférieur.

3° Enfin entre le maxillaire et la masse protovertébrale s'interpose le muscle sterno-mastoïdien ».

II) *L'étude histologique* et en particulier la complexité des tumeurs mixtes est invoquée par les partisans de la théorie branchiale. Or pour beaucoup d'auteurs, la théorie branchiale et son postulat : la spécificité cellulaire, ne suffisent pas à justifier cette complexité. MASSABUAU ne peut pas expliquer par eux

« la présence de tubes présentant la structure exacte des acini glandulaires et le groupement de ces acini en véritables lobules ». Pour L. BERGER (1922), les cellules cartilagineuses qu'on ne rencontre pas normalement contribuent à infirmer la nature tératologique de ces tumeurs. C'est BERGER qui écrit encore: « Pour admettre l'origine branchiale des tumeurs mixtes, il faut admettre l'enclavement de germes tissulaires appartenant à deux feuilletts au moins; mais dans ce cas les éléments de souche différente s'accroîtraient de façon indépendante, il n'y aurait jamais de transformation entre eux, on ne trouverait jamais d'éléments autres que ceux de l'organisme adulte normal ». Nous retrouvons les mêmes critiques avec P. MASSON pour qui les inclusions branchiales existent peut-être mais n'expliquent pas la présence des tissus muqueux et cartilagineux qu'on ne rencontre pas dans les régions envisagées au moment considéré.

III) *Quant aux arguments d'ordre topographique*, ils sont eux aussi fort discutés. La théorie branchiale n'explique qu'imparfaitement les tumeurs mixtes survenues au niveau des glandules de la muqueuse des lèvres, la muqueuse des joues et surtout du voile du palais. Cette théorie semble même sérieusement ébranlée par le cas de L. BERGER d'une tumeur « située entre la muqueuse trachéale et le tissu conjonctivo-cartilagineux, au niveau même des glandes mucoséreuses qu'on trouve refoulées tout autour, donc loin de tout organe branchial. »

Malgré les critiques dont elle a été l'objet, la théo-

rie branchiale est de toutes les théories embryonnaires, celle qui est adoptée par le plus grand nombre d'auteurs, c'est d'ailleurs la seule de ces théories qui ait encore des partisans aujourd'hui.

3) THEORIE DES GERMES EMBRYONNAIRES

DÉFINITION.

« L'élément épithélial des tumeurs mixtes se développe vraisemblablement aux dépens d'amas cellulaires interacineux dérivés de la muqueuse buccale et ayant perdu toute connexion avec les produits excréteurs ». C'est ainsi que PITANCE définit cette théorie qui fut émise dans sa thèse en 1897.

Nées surtout des objections faites à la théorie épithélio-glandulaire, les idées de PITANCE sont une date dans l'histoire des tumeurs mixtes. C'est avec elles, en effet, du moins nous le croyons, qu'est apparue la notion d'inclusion embryonnaire. La théorie nodale et la théorie blastomérique ne devaient être appliquées au problème des tumeurs mixtes que plus tard (1900-1912) et par des auteurs qui précisément empruntaient l'idée des inclusions embryonnaires. La théorie branchiale n'a été émise qu'en 1900, c'est-à-dire trois ans après la thèse de PITANCE. C'est donc à celui-ci que semble revenir l'honneur de l'idée féconde des inclusions embryonnaires.

Les idées de Pitance, ont d'ailleurs passé complètement inaperçues. Les travaux sur les inclusions branchiales de VEAU en particulier en paraissent absolu-

ment indépendants et cet auteur n'en fait pas mention dans sa thèse. VIGNARD et MOURIQUAND les citent sans s'y arrêter. Reprises par HINSBERG elles ont été surtout développées par WILMS, et adoptées par MASSABEAU en 1907.

EXPOSÉ.

« Les germes embryonnaires, dit Wilms, destinés à la formation des glandes salivaires et en particulier de la glande parotide, apparaissent de très bonne heure dans les premiers stades de la vie intra-utérine : ils naissent sous forme de bourgeons, de l'ectoderme qui doit constituer aussi le revêtement muqueux de la cavité bucco-pharyngée. Ces bourgeons embryonnaires, constitués par une masse d'ectoderme qui a entraîné une plus ou moins grande quantité de mésoderme, vont aboutir à la constitution des glandes salivaires adultes dont le stroma sera formé par le développement des cellules mésenchymateuses et dont les cellules sécrétantes des acini seront dues à la haute différenciation des cellules ectodermiques. Ainsi donc, l'ectoderme de la région buccale va donner naissance, par sa différenciation au cours du développement, à deux ordres de formations bien différentes : 1° le revêtement épithélial de la muqueuse buccale, qui est un épithélium pavimenteux stratifié ; 2° le parenchyme des glandes salivaires constitué par des acini revêtus des cellules cubiques sécrétantes. Si l'on admet que la totalité des cellules qui constituent le bourgeon embryonnaire peut ne pas entrer en voie de division, on comprendra facilement qu'il est logique de penser que quelques-uns de ces éléments, qui sont restés inutilisés sous forme de petits foyers de cellules embryonnaires dans l'intérieur

de la glande salivaire, après être restés longtemps à l'état latent sous une influence que nous ne connaissons pas encore, seront capables d'entrer soudain en voie de prolifération très active. Or cette prolifération ectodermique aboutira au même résultat auquel elle devrait aboutir si elle s'était produite pendant la vie embryonnaire, c'est-à-dire qu'elle pourra constituer, d'une part, de l'épithélium plat analogue au revêtement de la muqueuse buccale ; d'autre part, de l'épithélium salivaire normal ou légèrement atypique » (MASSABUAU, 1907).

En faveur de cette théorie est invoquée la généralité du processus admis. En effet WÖLFLE, LAGUESSE, ALBARRAN ont montré qu'il existait dans la glande thyroïde, dans le pancréas, dans le rein, des éléments embryonnaires se présentant sous divers aspects et pouvant être le point de départ de proliférations néoplasiques. Cette théorie a encore été admise pour « les tumeurs mixtes développées en certains points de la cage thoracique et notamment dans la glande mammaire où Wilms, Lecène et d'autres, admettent que c'est aux dépens de germes ectodermiques que se constituent les éléments épithéliaux de type variable de ces tumeurs ». (MASSABUAU).

D'autre part, bon nombre d'objections que l'on fait aux théories branchiale ou épithélio-glandulaire, tombent d'elles-mêmes devant cette hypothèse. L'existence de la capsule reprochée à la théorie épithélio-glandulaire est expliquée par l'inclusion des germes embryonnaires dans les espaces interacineux ; de même pour l'intégrité des acini voisins. Cette théorie ex-

plique parfaitement l'intimité des deux types d'épithéliums pavimenteux et glandulaires, le développement des tumeurs mixtes au niveau des glandules des lèvres, de la joue et du voile du palais, toutes choses dont rend assez mal compte la théorie branchiale.

*
**

Quelle que soit la théorie embryonnaire considérée, il est une notion que l'on retrouve toujours et qui découle naturellement d'ailleurs de la conception des inclusions embryonnaires : les tumeurs mixtes entrent dans le grand groupe des tumeurs embryonnaires, la complexité de la tumeur étant fonction de la précocité de l'inclusion. Nous avons donc l'échelle suivante, par ordre de complexité décroissante; les monstres et les tératomes, les tumeurs tératoïdes; les tumeurs mixtes simples; les tumeurs plus simples; naevi épulis, etc... Ces dernières représentant un vice de développement survenu au moment de la formation des téguments.

Voilà une première notion fort importante qui se dégage de l'étude des théories embryonnaires. Si nous reprenons d'autre part les critiques dont ces théories font l'objet, nous voyons qu'elles peuvent se résumer essentiellement dans l'incompatibilité qui existe entre le dogme de la spécificité cellulaire et l'interprétation des aspects histologiques multiples réalisés dans les tumeurs mixtes. Cette théorie ne saurait justifier la présence du tissu cartilagineux, ni celle du tissu

myxoïde, ni l'intrication des différents tissus ni les métamorphoses cellulaires variées. De sorte que l'hétérotopie même si elle existe — et elle existe vraisemblablement — peut à la rigueur fournir une solution pathogénique mais ne peut suffire à l'explication du problème histologique des tumeurs mixtes.

Théorie de Masson.

Définition.

Les aspects variés des tumeurs mixtes sont expliqués :

1° Par les métaplasies de deux souches initiales, l'une glandulaire et donnant naissance à des dérivés malpighiens, myxoïdes et cartilagineux, l'autre conjonctive et produisant sous l'influence des sécrétions épithéliales des éléments myxoïdes et cartilagineux.

2° Par les actions réciproques des cellules transformées.

Nous pouvons donc apercevoir déjà les caractères fondamentaux de cette théorie qui se préoccupe moins de l'origine des tumeurs que de leur explication histologique et qui repose sur la plasticité extrême qu'elle attribue aux cellules épithéliales salivaires, admettant que la métaplasie épithéliale peut aller jusqu'à la transformation mésenchymateuse grâce au processus des modifications de polarité cellulaire.

Historique.

La conception actuelle a été élaborée en deux étapes successives. Dans une première phase a été émise l'idée que les éléments épithéliaux pouvaient évoluer vers des éléments de nature conjonctive. « Cette notion, contraire aux dogmes d'une spécificité cellulaire absolue, a été apportée en France, par les recherches initiales d'ALEZAIS et PEYRON, précédées de peu en Allemagne par les travaux de KROMPECHER (1908), dont elles sont d'ailleurs complètement indépendantes ».

Dans une seconde période, MASSON décrit le processus fondamental qui, selon lui, préside à la plupart de ces métaplasies. Pour cet auteur ce sont les modifications de polarité des cellules épithéliales qui entraînent les transformations tissulaires observées dans les tumeurs mixtes. Cette théorie, ébauchée dans un article de MASSON et PEYRON en 1914, est reprise et développée par P. MASSON au cours de ses différentes publications et, en particulier, dans son article de l'Atlas du Cancer.

Exposé.

Nous envisagerons successivement avec MASSON les souches cellulaires initiales, les variations épithéliales et enfin les variations du tissu conjonctif.

1° *Les souches cellules initiales.* La tumeur est constituée par des tubes glanduliformes entourés de tissu conjonctif. Les tubes glanduliformes sont formés d'une ou deux couches de cellules. Les cellules qui bordent la cavité sont cubiques ou cylindriques; le noyau basilaire, est entouré d'un cytoplasme riche en mitochondres; la région apicale de la cellule est clai-

re et homogène, mucinophile, avec un diplosome très fin définissant le pôle sécrétoire de la cellule. Le tissu conjonctif plus ou moins riche en fibres collagènes et en vaisseaux se tasse autour des tubes et des acini.

2° *Les variations épithéliales.* A partir de la souche glandulaire initiale vont se produire deux grandes sortes de variations :

A) Les unes sont en rapport avec l'activité des cellules sécrétantes. De ce processus relèvent :

Les kystes et les aspects endothéliiformes : L'abondance du liquide sécrété dilate les cavités glandulaires et produit un aplatissement des cellules bordantes.

L'aspect colloïde de certaines sécrétions.

L'indifférenciation : Les cellules peuvent prendre un aspect indifférent, qu'elles aient perdu ou non leur fonction glandulaire; et s'entasser en acquérant une forme polygonale par pression réciproque.

B) Beaucoup plus importantes sont les variations épithéliales métaplasiques.

La métaplasie malpighienne s'observe couramment. Elle peut être considérée comme régressive puisqu'elle ramène les cellules primitivement vouées à la différenciation glandulaire à une forme plus banale. Elle peut être complète avec formation de toutes les assises de l'épiderme et présence de globes cornés ou incomplète, et c'est surtout dans ce dernier cas que le mélange intime d'éléments malpi-

ghiens et glandulaires et les multiples formes de transition entre ces deux éléments démontre la réalité de la métaplasie malpighienne.

La métaplasie par inversion de la polarité conditionne de nombreuses variations épithéliales. Nous allons nous y arrêter longuement.

Dans les cas envisagés jusqu'ici, les cellules ont un axe fonctionnel exotrope. Lorsqu'elles sont glandulaires, cette orientation est démontrée par la situation régulière du centrosome entre noyau et pôle de décharge d'une part et d'autre part par la situation du produit sécrété au contact de ce pôle et son accumulation dans une cavité acineuse. Lorsqu'elles sont malpighiennes, cette orientation est démontrée par le sens des différenciations: par la stratification des cellules de plus en plus évoluées de la basale au centre de la travée épithéliale. Dans le cas que nous allons étudier maintenant, les cellules qui faisaient partie d'un complexe exotrope, glandulaire ou malpighien, changent d'orientation fonctionnelle et deviennent endotropes. Cette orientation nouvelle est caractérisée par un déplacement du centrosome et une modification de la structure cellulaire, par la sécrétion de substances qui, déversées en des directions variables se comportent comme les substances fondamentales des tissus de mésenchyme, par le sens des différenciations enfin. « La polarité des cellules épithéliales et ses changements d'une part, le jeu des interactions tissulaires d'autre part, permettent d'expliquer la plupart

des aspects singuliers qui font des tumeurs mixtes des rébus histologiques ».

Les modifications de polarité revêtent deux modalités principales, cette polarité devenant endotrope stricte ou endotrope interstitielle. Lorsque la polarité est strictement endotrope, le pôle de décharge est toujours basilaire; les cellules sont unies en étroits cordons comparables à ceux des glandes endocrines : il s'agit d'une *métaplasie endocrinienne*. L'activité cellulaire endocrinienne a d'autre part pour effet, la précipitation d'une lame basale collagène dans la zone neutre interposée entre les cellules et le mésenchyme. Lorsque la polarité est endotrope interstitielle, le pôle de décharge n'a pas une orientation fixe; la décharge s'effectue par toute la périphérie de la cellule; le produit de leur sécrétion se déverse entre elles dans leurs interstices et les sépare plus ou moins complètement les unes des autres. La travée épithéliale se disloque et s'effiloche : c'est une *métaplasie mésenchymateuse*. La substance sécrétée qui isole les cellules est tout d'abord semi-liquide et a les réactions de la mucine : *métaplasie myxoïde*. Peu à peu la substance se condense et devient plus colorable au contact des cellules qu'elle entoure d'une capsule; elle a les caractères de la chondrine : *métaplasie cartilagineuse*. Cette substance fondamentale peut devenir fibrillaire et collagène. Le fait coïncide avec une pénétration de capillaires sanguins. Le tissu métaplasique est dès lors semblable au tissu conjonctif banal : *métaplasie conjonctive*.

3° *Variations du tissu conjonctif.* Ainsi que la souche glandulaire initiale, la souche conjonctive à son tour subit des modifications. « Il semble qu'en beaucoup de points, le conjonctif néoformé, consécutif à l'effilochage des masses épithéliales se dépose et se modèle sur des axes conjonctifs préexistants qui lui servent de support et peut-être d'amorce ». Quoi qu'il en soit, la sécrétion des cellules épithéliales déborde rapidement dans le tissu conjonctif qui s'imbibé de substance mucoïde. Ses fibres collagènes semblent se gonfler ou même disparaître. Le tissu conjonctif ancien est ainsi transformé en tissu muqueux ou cartilagineux. Rapidement d'ailleurs les basales disparaissent « disloquées par l'expansion des complexes épithéliaux et gélifiées par leurs sécrétions » de sorte que rien ne sépare plus les tissus myxoïdes ou cartilagineux d'origine conjonctive ou épithéliale et qu'il devient impossible de distinguer les deux catégories tissulaires.



Si nous analysons la théorie dont nous venons de faire l'exposé, nous constatons qu'elle est essentiellement caractérisée par l'importance qu'elle attribue à la métaplasie épithéliale et par le processus d'inversion polaire qu'elle invoque à la base de la plupart des métaplasies.

L'origine même des tumeurs mixtes n'est pas l'objet de cette théorie. MASSON, sans insister, admet « qu'on peut reporter l'origine aux glandes normales,

malformées ou hétérotopiques, dérivées des muqueuses cervico-faciales ». De sorte que si l'on peut rattacher les idées de MASSON à la théorie épithélio-glandulaire puisque cet auteur admet le point de départ glandulaire, ces idées « n'excluent pas l'hypothèse dysembryologique mais la modifient et la complètent ». Aussi n'avons-nous pas décrit cette théorie en même temps que la théorie épithélio-glandulaire; d'autant plus que par l'originalité de ses vues et par sa chronologie, la théorie de MASSON constitue un ensemble bien à part et nouveau dans l'histoire des tumeurs mixtes.

La métaplasie épithéliale est, pour Masson, un processus d'une généralité et d'une fécondité remarquables. En ce qui concerne la métaplasie malpighienne, ALEZAIS et PEYRON l'avaient déjà écrite en 1909. Citons le cas publié par MASSON et BERGER en 1924, d'un épithélioma de la parotide à double métaplasie. Cet épithélioma, à point de départ parotidien, s'est présenté primitivement sous la forme malpighienne. Il était donc métaplasique d'emblée. En cours d'évolution, une seconde métaplasie a transformé les cellules malpighiennes en cellules glandulaires muqueuses, type cellulaire qui ne se trouve pas dans la parotide normale. « Ces faits, ajoutent les auteurs, témoignent une fois de plus de l'extrême plasticité de la souche épithéliale salivaire ».

Beaucoup plus discutée est la question de la transformation des cellules épithéliales en éléments conjonctifs. Aussi allons-nous examiner les arguments

proposés. La question pour une bonne part, est d'ailleurs une question de doctrine. C'est une affaire de définition. « Si une cellule, écrit MASSON, issue d'un épithélium s'en détache et secrète de la substance fondamentale collagène ou de la chondrine, elle n'est plus épithéliale mais conjonctive ou cartilagineuse ». Evidemment, mais reste alors à définir la substance fondamentale collagène. Aussi, l'auteur écrit-il encore « en l'état actuel de la technique, on doit considérer comme collagène toute substance, amorphe ou fibrillaire, que les diverses méthodes de coloration, colorent de façon concordante ». En dehors de ce point de terminologie, MASSON donne en faveur de sa conception des arguments d'ordre anatomique généraux ou d'ordre topographique. Certains faits d'anatomie générale sont contraires à la notion d'une démarcation rigoureuse entre l'épithélium et le tissu conjonctif. C'est ainsi qu'on peut citer le développement de formations osseuses aux dépens de l'ectoderme (KLAATSCH-GORONOWITSCH), l'origine épithéliale d'éléments musculaires et en particulier du dilateur de l'iris (GRYNFELT-HEERFORDT), des cellules myoïdes du thymus et de certains éléments du derme bien que ce point soit des plus discutés. On peut également arguer de l'origine épithéliale de l'amygdale, des follicules clos et du thymus. Quant aux arguments d'ordre topographique, ils sont surtout tirés du développement de l'organe adamantin, des débris paradentaires et des adamantinomes. L'étude de leur histogenèse montre bien comment un épithélium peut passer de la li-

gnée adamantine vers le type réticulé et le type connectif franc. Or un véritable « air de famille » unit les tumeurs mixtes et les adamantinomes. Sur beaucoup de figures on peut noter des analogies. « Les zones épithéliales correspondent à la couronne cubo-cylindrique des cordons de type adamantin ; les travées d'effilochage rappellent de très près les débris paradentaires et leur mode d'essaimage ; les éléments myxomateux se superposent aux cellules épithéliales étoilées de l'ébauche de l'émail ». C'est en se basant sur ces considérations que P. MASSON et PEYRON concluaient en 1914 : « L'histogenèse d'apparence si complexe des tumeurs mixtes des glandes salivaires, peut se ramener à des processus élémentaires, les uns d'ordre régional, les autres d'ordre général. C'est de leur combinaison et de leur prédominance éventuelle que résultent les aspects spéciaux de chaque tumeur ».

Le moyen invoqué par MASSON pour expliquer la métaplasie épithéliale conjonctivogène est l'inversion de polarité cellulaire. Nous avons longuement décrit le processus en exposant la théorie et nous n'y reviendrons pas. Nous avons montré comment l'essaimage des complexes épithéliaux pouvait s'expliquer simplement par leur activité sécrétoire, et comment la métaplasie mésenchymateuse pouvait être considérée comme « la conséquence logique et ultime de l'acquisition d'une polarité interstitielle ». Ce n'est pas seulement dans les tumeurs mixtes que MASSON a remarqué et décrit ce phénomène. Dans un de ses articles publié en 1922 il étudie l'action de la polarité cellu-

laire sur la forme des tumeurs. C'est ainsi qu'il décrit une hyperplasie endocrinienne du foie dans laquelle la sélection d'une seule polarité dans une cellule normalement bipolaire, donne à la tumeur un aspect endocrinien. Cette sélection est consécutive à l'absence de conduits excréteurs biliaires. De même il cite le cas d'une tumeur de souche thyroïdienne qui présente selon les points deux structures différentes : trabéculaire et vésiculaire, et deux sécrétions différentes : collagène et colloïde, les cellules ayant une orientation centrosomique en rapport précis et constant avec le mode de leur groupement et la nature de leur sécrétion. C'est encore dans cet article que MASSON cite le cas du cylindrome et de l'adamantinome dont nous avons parlé plus haut. Les modifications de polarité sont à la base de la théorie métaplasique dont nous venons de faire une rapide analyse et qui porte à juste titre le nom de théorie de MASSON, puisque c'est avec raison que cet auteur revendique comme siennes « une constatation et une idée : la constatation des modifications de la polarité dans les cellules épithéliales des tumeurs mixtes et l'idée que toutes les mutations tissulaires observées dans ces tumeurs en sont la conséquence ».

Conclusions. — Théorie de R. Leroux.

La théorie métaplasique et plus particulièrement la théorie de MASSON permettent, ainsi que nous l'avons

vu, d'expliquer par une seule notion, la métaplasie, un ensemble d'aspects multiples et variés dont chacun pose un problème particulier si l'on s'en tient à la conception d'une étroite spécificité cellulaire. De même la théorie de notre Maître Roger LEROUX, que nous allons exposer maintenant, permet de ramener les divers aspects des tumeurs mixtes à un processus unique : l'interaction épithélio-conjonctive ; le métabolisme des cellules épithéliales modifiant le tissu conjonctif voisin comme le métabolisme de tout être vivant produit la modification chimique du milieu où il vit.

A vrai dire, nous dépassons peut-être la pensée de R. LEROUX quand nous parlons de sa « théorie ». En effet, soutenir une théorie, c'est d'abord rejeter celles qui existent déjà puisqu'il s'agit de les remplacer par une nouvelle conception qui prétend donner la seule solution possible du problème envisagé. Le fait d'admettre une théorie nouvelle comporte nécessairement en soi un certain degré d'intransigeance et d'exclusivité. Tel n'est pas du tout le sens de la conception que nous allons exposer et qui vient prendre place à côté des conceptions déjà existantes sans en rejeter formellement aucune. Si l'on veut bien réfléchir qu'aucune des théories actuelles ne comporte de démonstration et qu'aucune d'entre elles n'est prouvée, on admettra que l'on se doit d'envisager toute notion susceptible de fournir une solution nouvelle, pour peu que cette notion soit aussi féconde que les autres. Dans ces conditions, d'autre part, on ne saurait encourir

le reproche de compliquer inutilement un problème par l'apport d'une nouvelle hypothèse dont on n'a pas la preuve absolue. « Toutes les questions sont polygones », a-t-on pu écrire, c'est-à-dire qu'elles présentent plusieurs angles sous lesquels on doit les considérer. Nous ne nous proposons pas autre chose ici que d'envisager sous un angle nouveau, le problème anatomo-pathologique des tumeurs mixtes.

L'interprétation des substances fondamentales constitue l'axe de ce problème. « Pour nous, écrivent G. ROUSSY, R. LEROUX et OBERLING, ces tumeurs (il s'agit des tumeurs mixtes) sont essentiellement caractérisées par l'apparition de substances fondamentales d'aspect et de nature divers ». On peut concevoir ces substances comme résultant d'une interaction épithélio-conjonctive. C'est là le point crucial de la théorie que nous exposons. Nous allons montrer comment on est logiquement conduit à adopter une telle notion.

Si l'on analyse les rapports du tissu conjonctif et du tissu épithélial dans les tumeurs mixtes, on constate que chacun de ces tissus présente au contact de l'autre des modifications bien particulières. Le plus souvent, les cellules épithéliales s'effilochent ou s'égaillent dans la substance intercellulaire et constituent ce que l'on appelle les cellules étoilées. Ces cellules étoilées se présentent parfois comme des éléments indifférenciés ; d'autres fois, elles sont en voie d'évolution vers le type épidermoïde ; le plus souvent, elles sont en voie de nécrose. « En règle générale, écrit R. LEROUX, l'on constate dans les formations épithéliales

des plages de génératives étendues et l'on peut suivre les différentes phases de la nécrose cellulaire ». Nous avons suffisamment insisté sur la morphologie de ces éléments étoilés lors de notre description histologique des tumeurs mixtes pour ne pas y revenir ici. — Quant au tissu conjonctif, il est essentiellement caractérisé par la disparition progressive de la différenciation collagène des fibrilles du stroma à mesure que l'on se rapproche des cellules tumorales. Les cellules conjonctives disparaissent et nous verrons ultérieurement l'importance de cette disparition. On aboutit alors à une substance sans structure nette, tantôt fibrillaire ou réticulée, tantôt d'aspect gélatineux plus ou moins homogène, substance métachromatique aux bleus basiques. Mais il est à noter que ces modifications conjonctives sont absentes au contact des zones épithéliales dont la structure et l'architecture rappellent celles de la glande saine : à un tissu épithélial normal correspond un tissu conjonctif normal ; ce fait vient encore souligner la réalité de l'interaction tissulaire.

Du moment où les tissus épithélial et conjonctif présentent des transformations au voisinage l'un de l'autre, il semble naturel d'admettre que ces tissus agissent l'un sur l'autre au même titre qu'ils le font à l'état normal, mais avec les anomalies que comporte leur état pathologique. A cela, on pourrait objecter que si une telle interaction existe, elle doit répondre à un phénomène d'ordre général et qu'il n'y a aucune raison pour qu'elle soit le propre des tumeurs mixtes des glandes salivaires. Aussi bien, nous allons mon-

trer que l'on rencontre, en différents points de l'organisme, des aspects analogues à ceux que nous venons de décrire et la réfutation de cette objection va-t-elle confirmer la notion d'interaction tissulaire, en montrant sa généralité. Des substances intercellulaires identiques à celles des tumeurs mixtes se **rencontrent** en effet dans certains tissus normaux comme dans la substance conjonctive du cordon ombilical. Mais c'est surtout dans les tissus pathologiques qu'on les rencontre et plus spécialement dans le processus inflammatoire à type de nécrose, dans l'appendicite gangréneuse en particulier. Récemment, R. LEROUX a eu l'occasion d'examiner un cas typique de ce métamorphisme, à propos d'un ulcère d'estomac.

La genèse des membranes basales constitue également un exemple remarquable de cette interaction tissulaire et nous le citons à part à cause de son importance. Dans leur Précis d'anatomie pathologique, MM. G. ROUSSY, R. LEROUX et Ch. OBERLING mettent bien ce processus en évidence. « On sait, d'après les conceptions histo-physiologiques modernes que les membranes basales apparaissent en quelque sorte en terrain neutre, c'est-à-dire entre l'épithélium et le stroma conjonctivo-vasculaire, qu'elles résultent d'une interaction des cellules épithéliales et du milieu conjonctif qui se trouve à leur contact ». Cet exemple de l'interaction tissulaire nous semble particulièrement démonstratif et suffirait à lui seul à prouver la réalité de cette conception. Ainsi donc, nous sommes amenés à établir un rapport étroit entre la formation

des substances fondamentales et celle des basales. Si cette interaction épithélio-conjonctive dont nous avons vu l'existence dans les tissus normaux, se manifeste entre les cellules d'un épithélioma et son stroma conjonctif, « la conséquence en sera la formation d'une membrane basale évidente au contact des travées épithéliomateuses, fait qui s'observe réellement dans beaucoup d'épithéliomas baso-cellulaires. Si cette interaction se manifeste d'une façon anormale, exagérée et désordonnée, elle aboutira à la formation de substances fondamentales anormales dont la qualité et la quantité varieront suivant les points. Comme ces substances fondamentales anormales sont parfois liquides ou semi-liquides, on comprend qu'au lieu de former une basale, elles s'insinuent entre les cellules épithéliales et conjonctives au contact desquelles elles se sont formées ». En résumé, il semble que les substances fondamentales des tumeurs considérées doivent être interprétées comme résultant d'un trouble dans le processus qui aboutit normalement à la formation des membranes basales.

Si l'on essaie de pénétrer l'intimité même du processus invoqué on s'aperçoit en premier, par les exemples que nous avons donnés des divers points où l'on peut trouver des substances fondamentales analogues à celles des tumeurs mixtes, que l'interaction tissulaire peut se produire en l'absence de toute cellule épithéliale. Elle n'est donc pas le propre de l'épithélium. « La substance intercellulaire métachromatique, écrit R. LEROUX, doit être, pensons-nous, consi-

dérée comme un remaniement du stroma dû, dans le cas des tumeurs salivaires, à la présence des cellules épithéliomateuses, mais ne se rattachant pas à elles par un lien spécifique ». Il semble qu'il faille rapporter au métabolisme cellulaire la modification subie par le milieu où vit la cellule. Un fait d'ordre expérimental vient renforcer cette conception et l'on sait par exemple que lorsqu'on cultive des cellules épithéliales dans un milieu approprié il se produit rapidement une liquéfaction du milieu de culture entraînant la mort des éléments cultivés. L'interaction tissulaire, d'origine métabolique, serait donc un processus extrêmement général, constituant un des caractères mêmes de la vie. Il faut bien avouer d'ailleurs que nous sommes ici en pleine hypothèse, et que si la notion de l'interaction tissulaire nous paraît devoir être admise sans réserve, nous sommes, par contre, loin d'avoir élucidé le processus intime de cette interaction.

Dès lors, nous pouvons concevoir ainsi les aspects observés dans les tumeurs mixtes. Les cellules épithéliomateuses (par leur métabolisme ou par un processus physico-chimique ignoré) produiraient la disparition à leur contact des cellules conjonctives et transformeraient la substance fondamentale conjonctive en une substance amorphe qui provoquerait à son tour la dégénérescence des cellules épithéliales qu'elle noierait en quelque sorte. Evidemment, la réalité est beaucoup plus complexe et nous ne saurions avoir la prétention d'en donner même une idée grossière par l'interprétation ci-dessus qui n'a que la valeur d'un

schéma. Elle a cependant l'avantage d'expliquer simplement ce que l'on voit. Point n'est besoin en particulier d'adopter une métaplasie épithélio-conjonctive conditionnée par une sécrétion directe de la part des éléments épithéliaux.

Nous allons maintenant examiner dans le cadre des notions que nous venons d'établir, les problèmes soulevés par l'existence de cartilage dans les tumeurs mixtes et par la lenteur de l'évolution de ces tumeurs. Le cartilage se présente sous deux aspects ; rarement il s'agit de cartilage vrai ; le plus souvent on a affaire à du tissu chondroïde, ce dernier terme étant pris dans son sens étymologique, c'est-à-dire du tissu n'ayant avec le cartilage vrai d'autres points communs que certaines images, certaines ressemblances morphologiques de peu de valeur. Quel que soit d'ailleurs l'aspect observé on peut l'expliquer facilement par la disparition des cellules conjonctives qui est une conséquence de l'interaction épithélio-conjonctive ainsi que nous l'avons vu, et qui, avec la raréfaction vasculaire, tient sous sa dépendance les autres remaniements de structure du stroma. La disparition des cellules conjonctives laisse désertes des plages de substance fondamentale devenues amorphes où s'éparpillent, pour y dégénérer finalement les cellules épithéliomateuses. Ainsi se réalise cet aspect chondroïde dit « cartilagineux embryonnaire ». Quant à la présence de cartilage vrai avec périchondre, capsules et cellules vivantes, elle est exceptionnelle et s'explique aisément par la cicatrisation conjonctive de zones entièrement dé-

générées comme celle que figure la microphotographie. Cette cicatrisation se fait selon le mode cartilagineux parce que les conditions locales et particulièrement l'absence de vaisseaux favorisent cette métaplasie. Cette métaplasie cicatricielle n'est d'ailleurs nullement le propre des tumeurs salivaires. R. LEROUX l'a observée dans des processus inflammatoires divers et en particulier au niveau d'un col utérin atteint de métrite chronique atrophique. Il est en effet intéressant de souligner ce fait, que le mode de réparation conjonctive dépend d'un ensemble de facteurs locaux : de la nutrition locale, de l'existence éventuelle d'hémorragies et surtout de la plus ou moins grande abondance des vaisseaux. Lorsqu'il n'y a pas de vaisseaux, la métaplasie cicatricielle se fait suivant le mode cartilagineux. Par contre, on peut assister à une métaplasie osseuse en des points où persiste un pédicule vasculaire plus ou moins ramifié.

L'évolution des tumeurs mixtes, si elle est lente, n'en existe pas moins et cette augmentation de volume semble incompatible avec la notion de dégénérescence des masses épithéliomateuses. « La contradiction n'est que superficielle, écrit R. LEROUX, car le volume d'une tumeur dépend non seulement de sa masse épithéliomateuse mais aussi — et nous pourrions presque dire surtout — de la néoformation du tissu conjonctif ». Et de toutes les tumeurs du goudron observées par cet auteur, l'une des plus volumineuses était constituée par une énorme masse de tissu conjonctif entourée d'une mince couche épithéliale.

Il nous reste enfin à préciser l'origine des tumeurs mixtes. Les divers aspects sous lesquels se présentent les éléments épithéliaux peuvent tous être ramenés à une souche commune qui serait la glande normale. On trouvera plus loin, dans la description que nous faisons des éléments constitutifs des tumeurs mixtes, un appoint précieux à cette conception. La cellule cylindro-cubique éosinophile telle que nous l'avons décrite et figurée s'apparente d'emblée à celles des tubes éosinophiles normaux. La cellule cylindro-cubique basophile trouve son homologue dans les revêtements excréteurs de la glande normale, aussi bien que dans les tubes différenciés inclus dans les foyers inflammatoires des glandes salivaires. L'apparition d'un potentiel malpighien se comprend aisément au niveau de tels groupements cellulaires dédifférenciés et constitue seulement une reviviscence pathologique de leur origine malpighienne embryonnaire. De tels faits sont couramment observés dans les tumeurs des glandes dérivées d'un revêtement malpighien. Les relations étroites et la continuité entre les deux types fondamentaux de cellules épithéliales et les autres aspects cellulaires, quels qu'ils soient, nous paraissent suffisants pour affirmer qu'il n'y a dans les tumeurs qu'une souche épithéliale proliférante et que cette souche appartient à la glande salivaire elle-même. Mais si R. LEROUX, par sa conception pathogénique, se rallie plutôt à la théorie épithélio-glandulaire, il n'en rejette pas formellement pour cela la notion d'hétérotopie. Comme MASSON, il admet la possibilité éven-

tuelle du développement des tumeurs mixtes aux dépens des glandes hétérotopiques. Comme MASSON, il n'attache d'ailleurs pas à la question une très grande importance, considérant que l'origine des tumeurs quelle qu'elle soit ne saurait donner la clef des problèmes anatomo-pathologiques soulevés par ces tumeurs.

De cette étude il résulte que nous ne trouvons dans les tumeurs dites mixtes des glandes salivaires que les signes de prolifération du tissu épithélial glandulaire d'une part et d'autre part les modifications que provoque cette néoplasie dans le stroma. Il s'agirait donc, en réalité, non pas de tumeurs mixtes mais d'épithéliomas. Les modifications du stroma dont l'aboutissant est l'édification des substances fondamentales relèvent d'une interaction tissulaire dont le processus intime nous échappe mais dont la généralité nous est prouvée par des exemples multiples et en particulier par la genèse des basales. L'existence de cartilage et l'évolution des tumeurs s'accordent parfaitement avec cette notion. L'interaction tissulaire modifie évidemment sans cesse l'aspect de la tumeur; un aspect donné correspond vraisemblablement à un stade évolutif déterminé et l'on pourrait expliquer le polymorphisme si frappant de certaines de ces tumeurs par ce fait que ses différents points sont à des moments différents du cycle évolutif de l'interaction tissulaire.

Nous voudrions répéter en terminant qu'il faut comprendre les lignes qui précèdent comme le simple ex-

posé de notions nouvelles qui nous paraissent avoir droit de cité à côté des autres dans la discussion du problème anatomo-pathologique des tumeurs mixtes. Nous avons justifié au début cette façon de voir. Qu'il nous suffise de dire que si, dans l'exposé que nous avons fait des idées de R. LEROUX, quelque affirmation a pu paraître un peu absolue, c'est que nous n'aurons pas su rendre assez fidèlement une théorie toute d'éclectisme.

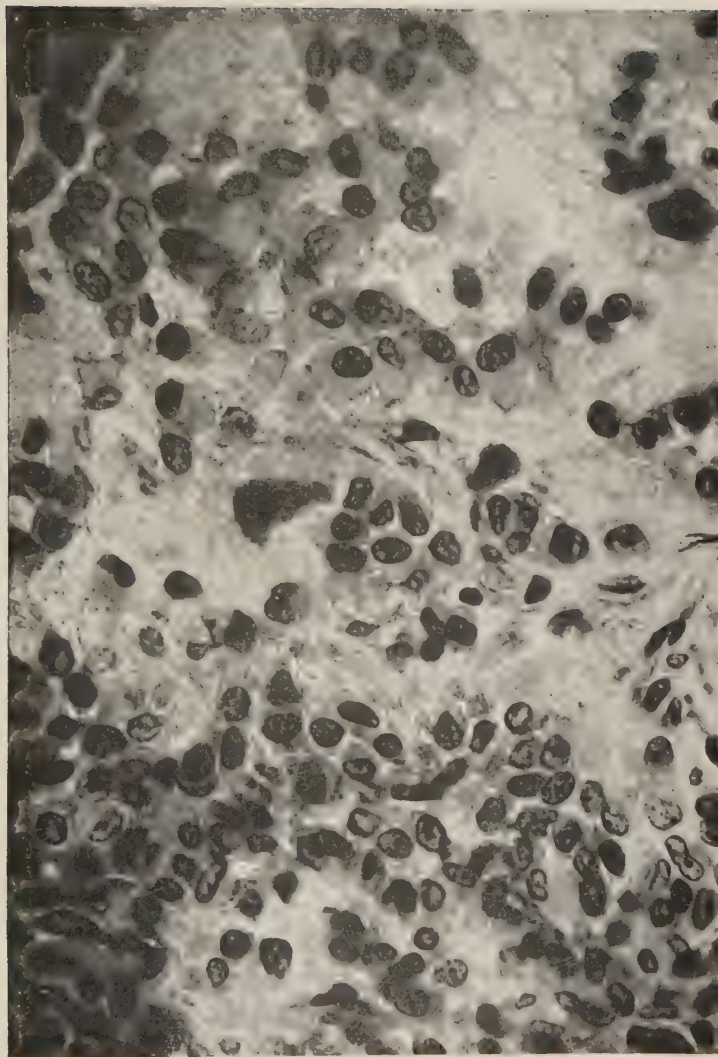


FIG. 1. — Dissémination sans ordre de cellules cylindro-cubiques éosinophiles et de cellules cylindro-cubiques basophiles au sein d'un stroma conjonctif riche en collagène.

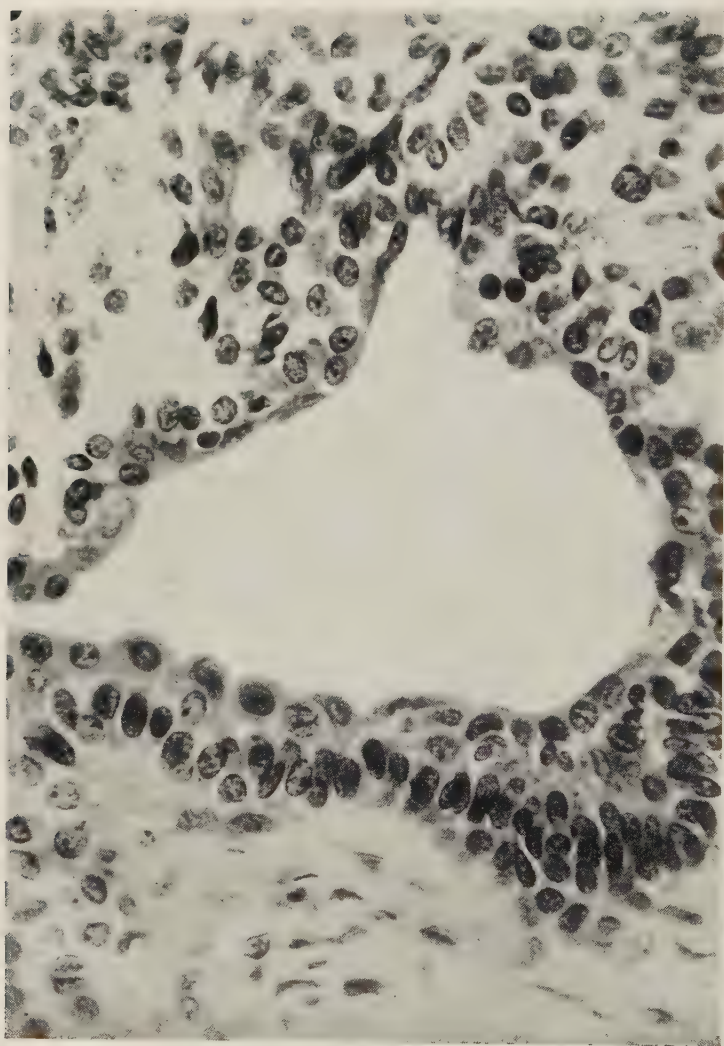


FIG. 2. — Organisation des cellules cylindro-cubiques en tubes glandulaires comprenant une assise interne de cellules éosinophiles autour de laquelle se disposent les cellules basophiles. Les cellules éosinophiles, saines en bas, s'aplatissent de bas en haut par atrophie du noyau et du protoplasma.

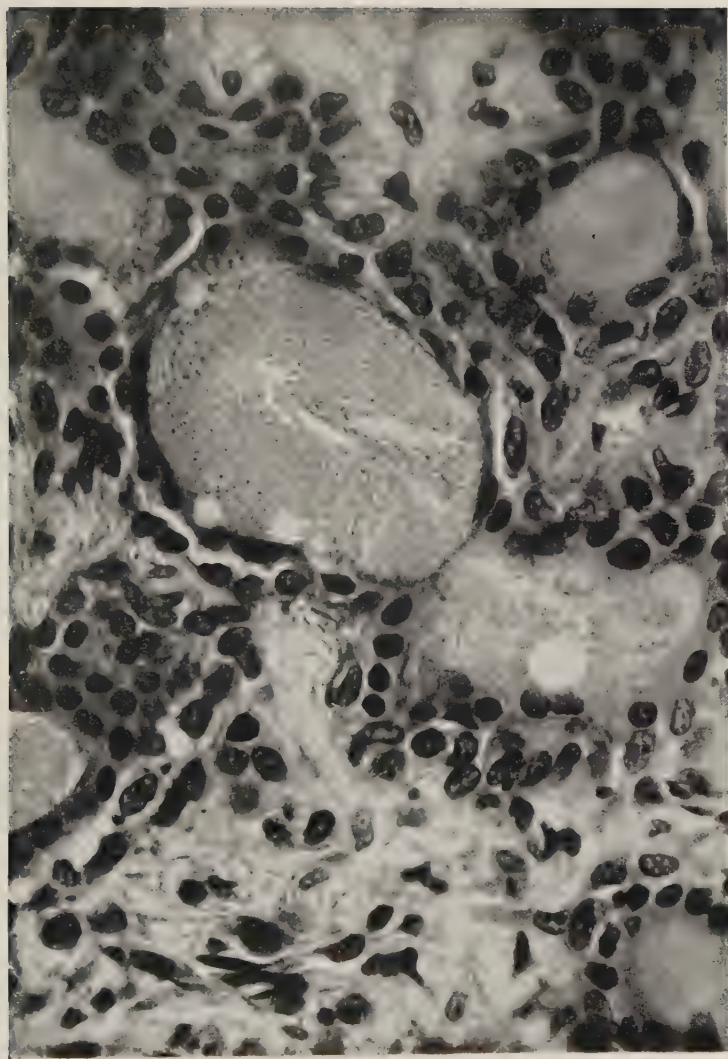


FIG. 3. — Les cellules éosinophiles aplaties qui bordent les tubes glandulaires semblent en certains points, se fondre avec la substance homogène d'aspect granuleux qui remplit ces tubes. Tout autour se disposent, sans ordre, des cellules basophiles.

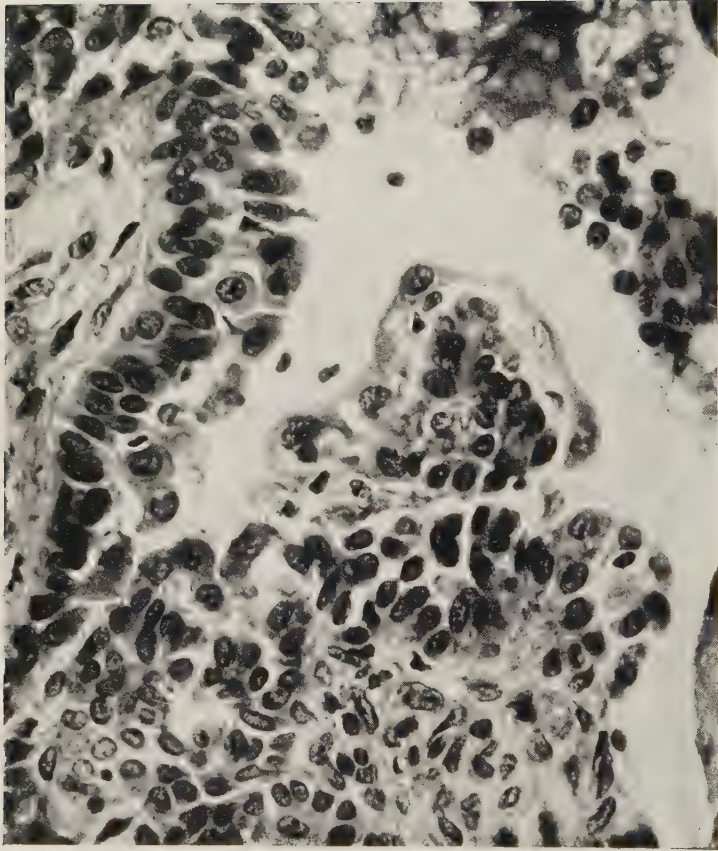


FIG. 4. — Tube glandulaire dont l'assise interne de cellules éosinophiles est en voie de dégénérescence.

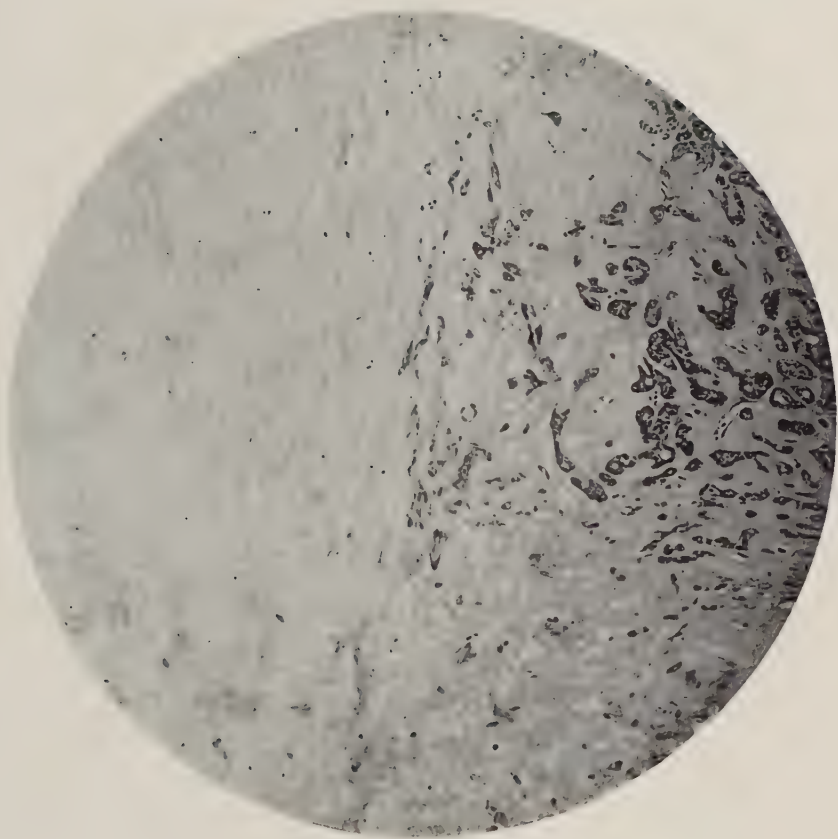


FIG. 5. — Atrophie progressive des cordons de cellules cylindro-cubiques basophiles étouffées par un processus de sclérose hyaline.

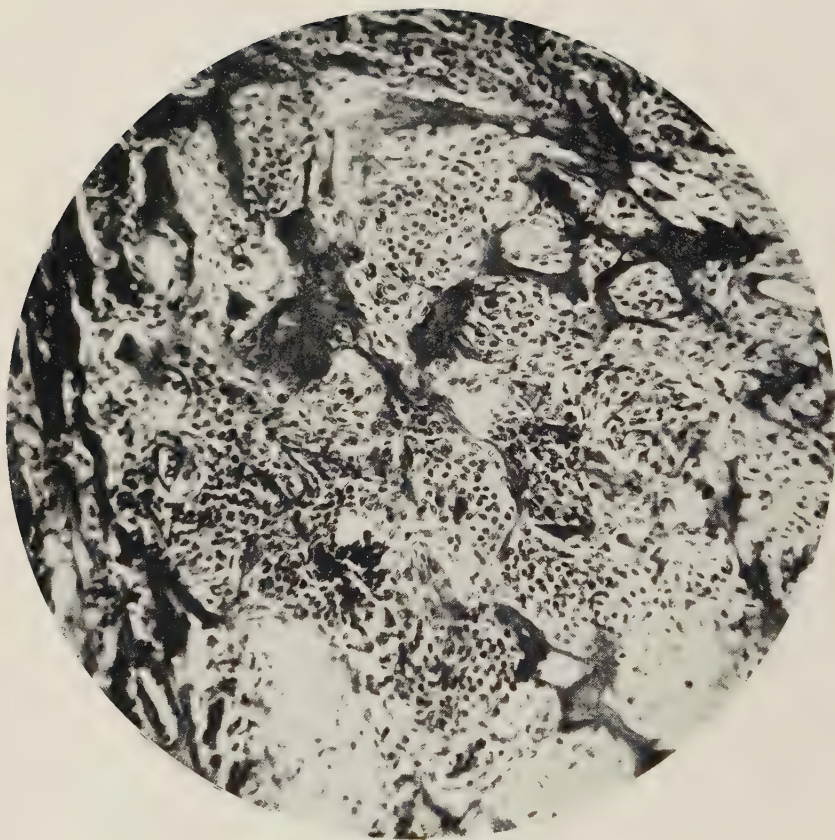


FIG. 6. — Boyaux pleins de cellules cylindro-cubiques basophiles séparées par des cloisons conjonctives riches en collagène.

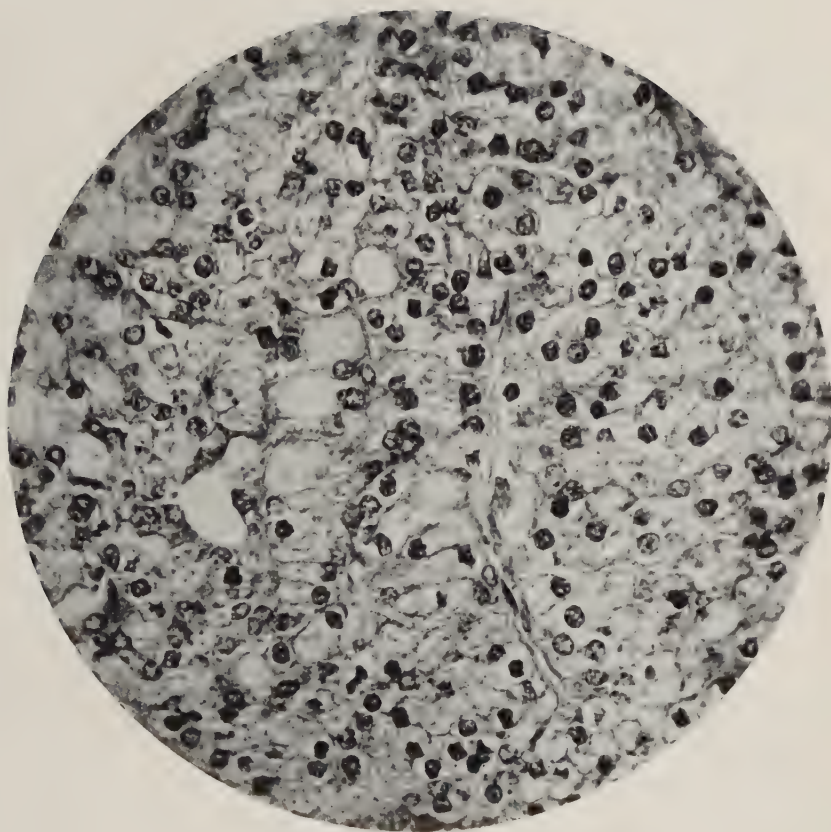


FIG. 7. — Cellules cylindro-cubiques claires dans une tumeur ne contenant que ce type cellulaire.

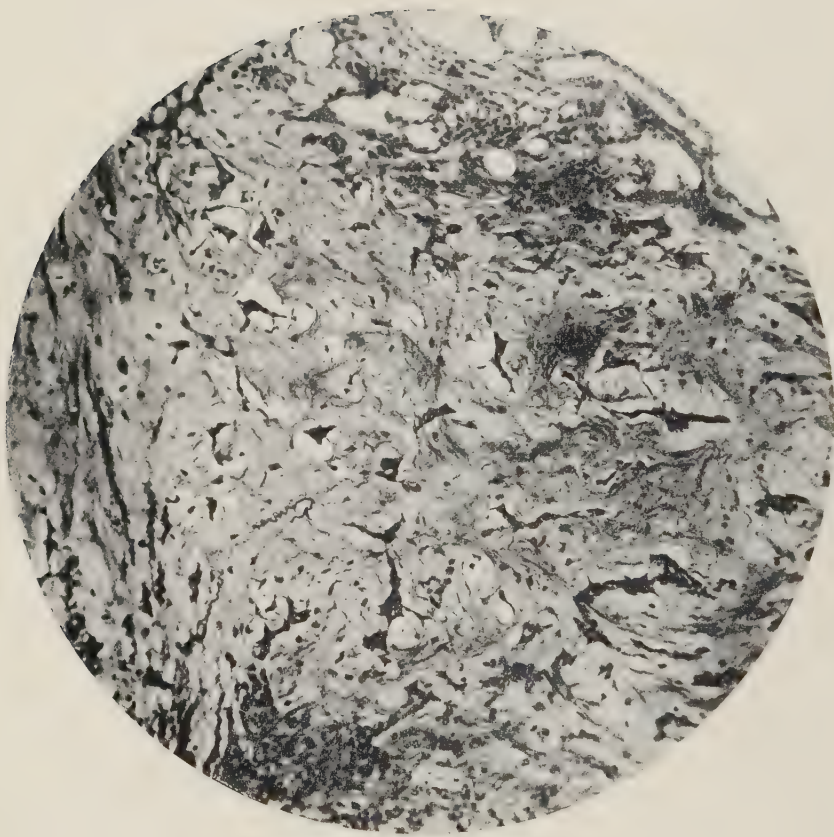


FIG. 8. — Travées de cellules basophiles s'égaillant au sein de la substance fondamentale amorphe qui représente le stroma conjonctif dégénéré. (Aspect du cartilage jeune).

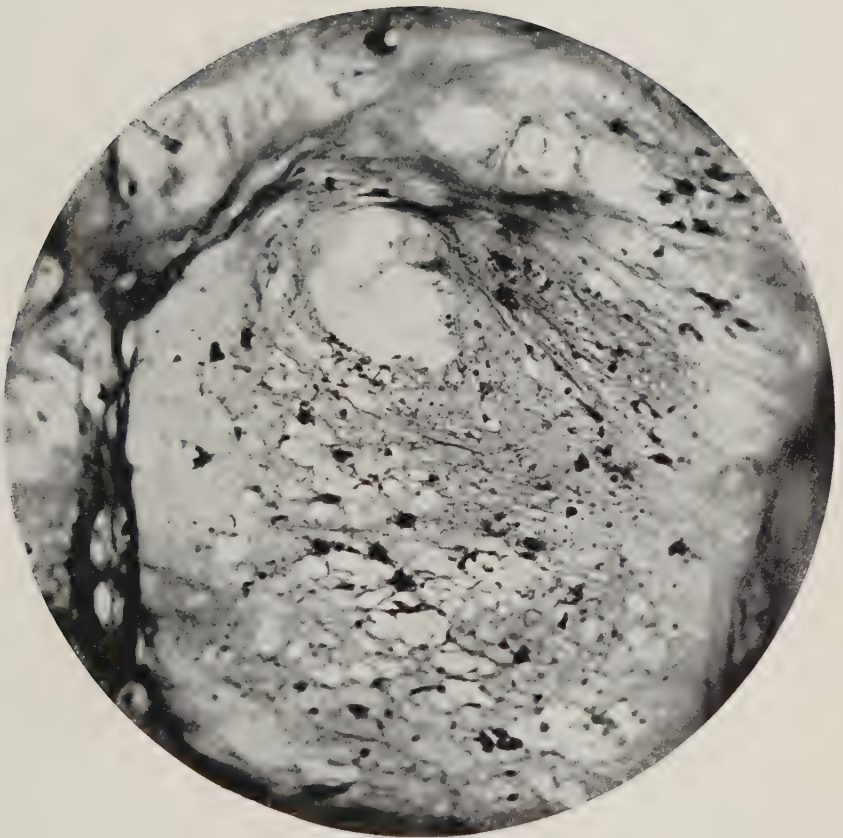


FIG. 9. — Débris cellulaires endo-vacuolaires disséminés dans une plage de substance fondamentale amorphe (aspect pseudo-cartilagineux).

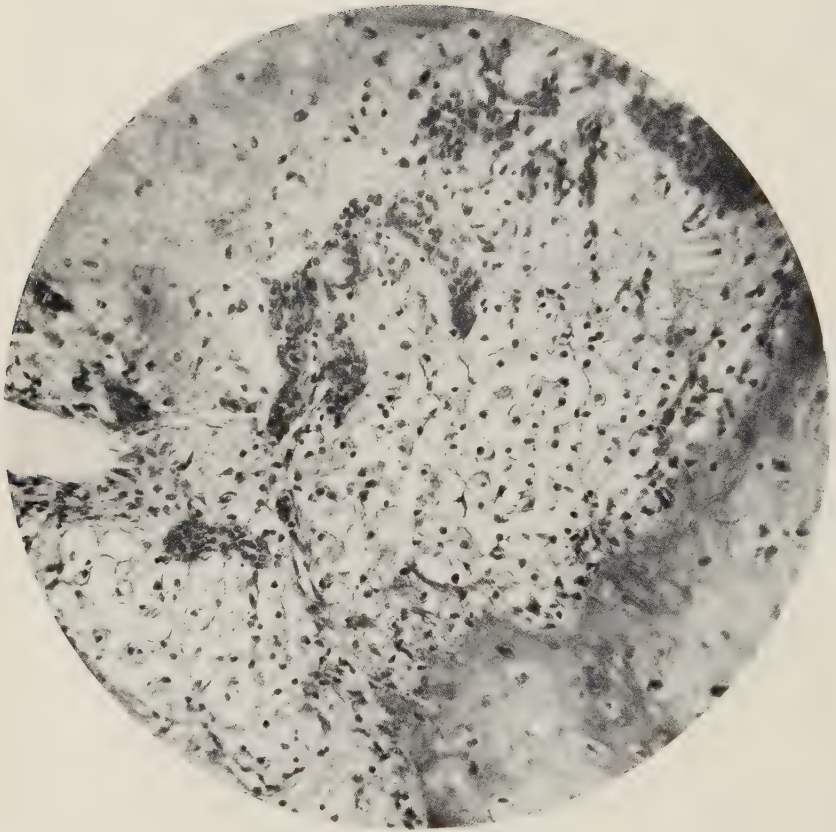


FIG. 10. — Travées de cellules cylindro-cubiques basophiles, au contact de cellules conjonctives ayant subi une dégénérescence spongiocytaire.

En bas et à gauche : dissémination des cellules basophiles dans un stroma provenant de la hyalinisation des cellules spongiocytaires (aspect pseudo-cartilagineux).

CHAPITRE III

ESSAI D'ANALYSE CYTOLOGIQUE DES TUMEURS DITES « MIXTES » DES GLANDES SALIVAIRES

L'insuccès rencontré par les différentes tentatives de classification des tumeurs mixtes témoigne bien de la complexité des problèmes soulevés par ces tumeurs.

Dès que les tumeurs mixtes furent isolées du reste des tumeurs parotidiennes, PÉROCHAUD, en 1884, tenta une première classification. L'auteur procédait à l'examen de la tumeur, déterminait le type de tissu épithélial et le type de tissu conjonctif auquel il avait affaire, puis, prenant l'un des tissus comme radical et l'autre comme qualificatif, obtenait ainsi la dénomination de la tumeur qu'il avait sous les yeux. Cette classification, sans aucun intérêt théorique, n'avait d'autre avantage que de permettre d'étiqueter grossièrement la tumeur, encore que cela devînt rapidement impossible pour peu qu'elle présentât une cer-

taine complexité tissulaire. Aussi, en 1897, PITANCE déclare que « l'on ne saurait faire aucune classification en se basant sur les éléments constitutifs de leur trame », et les auteurs se contentent-ils de désigner la variété de la tumeur examinée en indiquant l'élément qui a pris une part prépondérante à sa constitution. BOSC et JEANBREAU soulignent à leur tour le polymorphisme des cellules épithéliales dont ils font une énumération purement descriptive et assez confuse. Ce sont là, à notre connaissance du moins, les dernières tentatives de classification.

Les recherches reprises à ce sujet par R. LEROUX, Jean LEROUX-ROBERT et nous-même, ont essayé de préciser les différents types des cellules épithéliales et les variations du tissu interstitiel. Nous reproduisons ci-après l'article où sont exposés les résultats de ces recherches, article publié dans le *Bulletin de la Société Française pour l'étude du Cancer* (juillet 1933) et qui envisage successivement les différentes formes de stroma interstitiel.

Eléments épithéliaux.

Quelle que soit la forme architecturale de la tumeur considérée, l'on peut réduire les éléments cellulaires épithéliaux aux quatre types suivants :

- 1° Cellules cylindro-cubiques éosinophiles ;
- 2° Cellules cylindro-cubiques basophiles ;
- 3° Cellules cylindro-cubiques claires ;
- 4° Petites cellules foncées polymorphes.

1° CELLULES CYLINDRO-CUBIQUES ÉOSINOPHILES

Ces cellules sont des éléments assez volumineux, cylindro-cubiques ou plus ou moins arrondis, franchement éosinophiles par rapport aux autres éléments de la tumeur. Ces cellules sont formées d'un gros noyau pâle entouré d'un protoplasma abondant. Parfois séparées les unes des autres et disséminées sans ordre parmi des cellules du type basophile (microphoto 1) elles sont presque toujours groupées pour circonscrire une cavité tubulaire. La couronne de cellules éosinophiles est, en général, elle-même circonscrite par une couronne uni ou multistratifiée de cellules cylindro-cubiques basophiles (microphoto 2). Parfois cependant la cellule éosinophile est l'unique élément épithélial rencontré dans la tumeur ou dans une portion de la tumeur. La lumière circonscrite par les éléments éosinophiles est souvent en partie comblée par une substance homogène granuleuse, fortement éosinophile qui paraît due à la sécrétion des cellules.

Ces cellules peuvent ainsi avoir l'aspect de cellules nettement différenciées sécrétantes mais elles semblent être extrêmement fragiles. Elles se montrent fréquemment atrophiques, vacuolaires ou hydrolysées ; ces altérations sont peut-être à rapprocher de la pauvreté extrême de la vascularisation dans les tumeurs qui nous occupent. La dégénérescence hyaline ou vacuolaire que ces cellules présentent en certains points est comparable aux dégénérescences des tubes contournés du rein. Les figures ci-jointes illustrent quel-

ques-uns de ces aspects dégénératifs (microphotos 3 et 4).

L'ensemble des caractères morphologiques ci-dessus rappelle de très près ceux des cellules formant le revêtement interne des canaux excréteurs intra-lobulaires dans la glande normale.

2° CELLULES CYLINDRO-CUBIQUES BASOPHILES

Ces cellules, par opposition aux précédentes, rappellent par leurs caractères morphologiques les cellules de l'assise externe des acini glandulaires normaux et les cellules formant le revêtement des canaux excréteurs extra-lobulaires.

Elles sont plus petites que les cellules éosinophiles précédemment décrites, de forme plus nettement cubique, ou polyédriques par tassement réciproque, franchement foncées et basophiles. Elles comportent un noyau d'aspect granuleux assez régulièrement arrondi ou ovalaire, entouré par une substance protoplasmique plus pâle et peu abondante.

Elles sont le plus souvent disposées en cordons ou en amas pleins (microphotos 5 et 6). Dans ce cas, les contours cellulaires sont souvent mal limités. Elles peuvent aussi circonscrire des cavités sphériques ou tubulaires ; elles sont alors plus foncées, nettement mieux délimitées et circonscrivent en général des formations analogues composées de cellules éosinophiles (microphoto 2).

Elles peuvent néanmoins border directement une lumière contenant une substance éosinophile plus ou

moins homogène qui pourrait être considérée, soit comme le résultat de la dégénérescence de cellules éosinophiles pré-existantes, soit comme un produit de sécrétion de formations glandulaires situées en amont (microphoto 3).

On peut considérer ces éléments basophiles comme des cellules originellement indifférenciées, ou comme des formes de régression de cellules antérieurement différenciées et éosinophiles. Elles subissent parfois une maturation malpighienne avec formation de globes cornés. Dans d'autres cas elles prennent un aspect fusiforme et peuvent se disposer en formations fasciculées.

3° CELLULES CYLINDRO-CUBIQUES CLAIRES

Ces cellules rappellent tout à fait les éléments constitutants de certains épithéliomas du rein dits « à cellules claires ».

Elles ont les mêmes dimensions et la même forme que les cellules cylindro-cubiques basophiles, mais leur aspect et leur coloration sont différents. Leur protoplasma bourré de vacuoles claires est limité par un fin liséré de condensation, qui permet d'individualiser chaque élément cellulaire. Le noyau reste plus ou moins central.

On trouve ces cellules groupées par 6 ou 10 sans ordre apparent, parfois isolées au sein d'une tumeur ou prédominant d'autres types cellulaires. Dans certains cas cependant, la cellule claire est l'élément prédominant ou le seul représentant de la série épithé-

liale dans la tumeur. Elle forme alors avec ses voisines des amas pleins sans architecture définie au contraire disposés en amas lobulés systématisés autour d'axes conjonctivo-vasculaires grêles plus ou moins ramifiés (microphoto 7). Elle peut être considérée comme une forme de cellule différenciée a type muqueux.

4° PETITES CELLULES FONCÉES

Ces cellules sont de très petite taille, allongées, fusiformes, étoilées ou arrondies, très fortement basophiles.

Elles sont disposées, tantôt au sein de boyaux de cellules cylindro-cubiques basophiles, avec tendance à se disposer à la périphérie de ceux-ci, tantôt au sein d'un stroma interstitiel plus ou moins modifié, au milieu duquel elles peuvent prendre soit l'allure d'une cellule cartilagineuse jeune, étoilée, soit l'allure d'un chondroblaste encapsulé (microphotos 8 et 9), soit enfin l'allure d'une cellule endothéliale aplatie (microphoto 5).

Ces éléments sont le plus souvent en continuité directe avec des groupements de cellules basophiles dont elles ne sont qu'une émanation avec figures de remaniement structural et morphologique (microphoto 8).

Nous les considérons comme un des premiers stades de la distinction des éléments basophiles cylindro-cubiques, ce que semblent justifier l'absence fréquente de protoplasma et l'intensité des phénomènes de pycnose nucléaire.

Stroma interstitiel.

Nous englobons sous ce terme toutes les substances entourant ou dissociant les cellules épithéliales précédemment décrites, sans préjuger s'il s'agit d'éléments de sécrétion ou de dégénérescence du tissu épithélial ou du tissu conjonctif (formations mucoïdes, hyalines, chondroïdes, collagènes, fibroblastiques, etc.). Au point de vue descriptif ce stroma interstitiel peut se ramener aux différents aspects suivants :

1° Tissu fibroblastique simple normalement vascularisé.

2° Tissu conjonctif riche en collagène, formant un stroma fibrillaire plus ou moins lâche, pauvre en vaisseaux (microphoto 6).

3) Homogénéisation complète, formant avec les éléments épithéliaux différents aspects :

a) *Aspect cylindromateux*, lorsque des travées de cellules cylindro-cubiques basophiles apparaissent séparées par des bandes irrégulières ou des amas de substance homogénéisée.

b) *Aspect endothéliforme*, lorsque ces bandes de stroma homogène séparent des cavités allongées et ramifiées bordées par de petites cellules foncées aplaties.

c) *Aspect myxoïde*, lorsque, au sein d'un stroma homogène sont dispersées de petites cellules foncées étoilées plus ou moins nettement anastomosées par des prolongements filiformes, disposition qui a été comparée à celle du cartilage jeune non différencié (microphotos 8 et 9).

d) *Aspect pseudo-cartilagineux*, lorsque, au sein d'une substance homogène sont dispersés de petits éléments foncés, plus ou moins arrondis ou séparés du stroma par un espace clair donnant l'apparence d'une capsule. Le contenu de ces capsules est alors en majeure partie fait de débris cellulaires et non de cellules vivantes (microphoto 10).



Bien que notre étude soit exclusivement analytique et descriptive nous pouvons cependant tirer quelques conclusions intéressant la classification.

Sur certaines de nos préparations semblait se développer un seul type cellulaire à l'exclusion des autres : soit, la cellule claire, soit la cellule éosinophile, soit la cellule pseudo-cartilagineuse, soit la cellule étoilée des formations myxoïdes. Il s'agissait en quelque sorte de formes pures. D'autres préparations montraient au contraire des formes bigarrées dans lesquelles on pouvait suivre la filiation de ces différents types cellulaires entre eux. Nos examens ont porté sur 40 tumeurs mixtes et nous croyons que l'on peut distinguer deux grandes variétés parmi ces tumeurs : les formes pures et les formes bigarrées.

Notre travail ne constitue donc qu'une première étape. C'est l'analyse qui doit précéder toute systématisation. La classification anatomo-pathologique devra être ultérieurement être rapprochée des données cliniques afin de tenter une détermination éven-

tuelle du degré de malignité de chacune des formes anatomo-pathologiques. Elle ne sera qu'une simple base à partir de laquelle, après les remaniements inévitables entraînés par les constatations cliniques, on sera en droit de tenter une classification non plus seulement anatomo-pathologique, purement théorique et descriptive, mais anatomo-clinique et pronostique, qui seule présente un réel intérêt.

CONCLUSIONS GENERALES

Pathogénie

1° Si l'on excepte les tumeurs décrites par LECÈNE et MOUCHET et que « leur structure histologique très curieuse permet de rapprocher en tous points des tératomes de la sphère génitale », les tumeurs dites « mixtes » des glandes salivaires sont en réalité des épithéliomas puisque l'on n'y trouve que les signes de prolifération du tissu épithélial d'une part et les modifications que cette néoplasie provoque dans le tissu qui l'entoure d'autre part.

2° Le point de départ semble en être le tissu épithélial glandulaire de glandes salivaires normales ou hétérotopiques.

3° Tous les aspects observés et en particulier les modifications que le tissu épithélial et le tissu conjonctif subissent au contact l'un de l'autre, peuvent être expliqués par une interaction tissulaire :

dont on retrouve la preuve tant *in vitro* qu'*in vivo* et en particulier dans la formation des membranes basales;

dont le processus intime, peut-être d'origine métabolique, est encore mal élucidé;

dont l'aboutissant est la formation des substances fondamentales identiques aux basales par leur genèse et leur constitution, sans qu'il soit besoin pour interpréter ces substances d'avoir recours à une sécrétion directe des éléments épithéliaux ;

dont le cycle évolutif crée des remaniements incessants dans la tumeur et explique le polymorphisme observé, les différents points de la tumeur n'étant pas au même moment de ce cycle et par conséquent offrant des aspects différents.

4° Les tissus chondroïdes, c'est-à-dire qui n'ont avec le cartilage vrai qu'une ressemblance morphologique sans valeur, semblent résulter de la dégénérescence des cellules épithéliomateuses dans les plages de substance fondamentale laissées désertes par la disparition des cellules conjonctives au contact de l'épithélium. Le cartilage vrai, beaucoup plus rare, s'explique parce que l'absence de vaisseaux détermine la réparation conjonctive à s'effectuer suivant la métaplasie cartilagineuse.

Classification.

1° L'analyse des éléments constitutifs des tumeurs « dites mixtes » permet de distinguer les formes élémentaires suivantes :

I. Éléments épithéliaux :

Cellules cylindro-cubiques éosinophiles;

Cellules cylindro-cubiques basophiles;

Cellules cylindro-cubiques claires;

Petites cellules foncées polymorphes.

II. Stroma interstitiel :

tissu fibroblastique simple;

tissu conjonctif riche en collagène;

homogénéisation complète réalisant les aspects :

cylindromateux;

endothéliforme;

myxoïde ;

pseudo-cartilagineux.

2° On peut décrire deux grandes variétés morphologiques de tumeurs mixtes : les formes pures avec un seul type cellulaire et les formes bigarrées où tous les types cellulaires décrits sont représentés.

3° La classification anatomo-pathologique qui pourra être faite à partir de notre travail analytique ne constituera qu'une étape vers la classification anatomo-clinique et pronostique qui seule présente un réel intérêt.

BIBLIOGRAPHIE

AIMES. — (Voir Grynfelt et Aimes).

ALEXANDROFF. — Sur les tumeurs mixtes (1^{er} Congrès de la Société russe pour la lutte contre le cancer, mars-avril 1914).

ALEZAIS et PEYRON :

- a) Epithélioma glandulaire de la parotide à évolution épidermoïde (*C. R. Soc. Biol.*, 1908, LXIV, p. 145;
- b) Sur la valeur morphologique de la capsule dans les tumeurs des glandes salivaires (*C. R. Soc. Biol.*, 1908);
- c) Origine et signification des éléments malpighiens observés dans les tumeurs des glandes salivaires (*C. R. Soc. Biol.*, 1909);
- d) Sur les premiers stades des lésions dans les tumeurs des glandes salivaires (*C. R. Soc. Biol.*, 1909);
- e) Développement d'éléments connectifs aux dépens d'éléments épithéliaux dans les tumeurs glandulaires de la face (*Réunion biol. de Marseille*, 1909).

ANCELOT. — Adénome de la région parotidienne (*Bulle. Soc. Chir.*, Paris, 1896).

ARZELA. — *Archivio Italiano di chirurgia*, t. V, p. 87, 1922.

AVERNOUS. — Un nouveau cas de tumeur volumineuse de la parotide (*Arch. de Méd. Nav.*, Paris, 1906, p. 321).

BAHMAND. — Tumeur de la région parotidienne (*Soc. anatomo-pathologique de Nantes*, 8 mars 1913).

BALESTRA. — Sulla radiotherapia dei tumori misti della parotida (*La Radiologica medica*, juin 1929, p. 574).

BALME. — An enormous parotid tumor in a chinese woman (*Brit. Méd. Journ.*, 1912, p. 1212).

- BANKS. — Parotid tumours (*Liverpool med. chir. J.*, 1903, XXIII, p. 403).
- BANZET (voir Berger et Banzet).
- BARBE (voir Jeanselme et Barbe).
- BARD. — (*Lyon Médical*, 1888) et Th. Trévoux (des tumeurs à tissus multiples, *Th. Lyon*, 1888). De la spécificité cellulaire et de l'histogénèse chez l'embryon (*Arch. de phys.*, 15 mai 1886).
- BAUCHET:
- a) Voir Galliet et Bauchet;
 - b) De l'hypertrophie de la parotide (*Mém. Soc. Chir.*, VII, p. 554, Paris, 1857).
- BENDI-FERRUCCIO. — L'endothelioma maligno della parotide (*Morgagni*, Milano, 1919, LXI, 165).
- BENEDICT (E.-B.) et MEIGS (J.-V.). — Tumors of the parotid gland: a study of two hundred and twenty five cases with complete end results in eighty cases (*Surg., gynec. a. obst.*, 1930, t. LI, 626-647, 3 fig.).
- BÉRARD (A.). — (*Thèse du concours de méd. opératoire*, Paris, 1841). Des opérations que réclament les tumeurs développées dans la région parotidienne.
- BERGER. — a) Une tumeur mixte intra trachéale (*Bull. Assoc. franç. pour étude du cancer*, 1922, t. XI, p. 629);
- b) Voir Masson et Berger;
 - c) Tumeurs mixtes du voile du palais (*Rev. de Chir.*, XVII, 1897);
 - d) Tumeurs mixtes du voile du palais (*Rev. chir.*, 1897, t. XXVII, p. 361, 470, 551).
- BERGER et BANZET. — Tumeurs mixtes des glandes du voile du palais. (*Bull. médical*, 11 mars 1896).
- BERTEIN. — Tumeur mixte de la parotide. Transformation sarcomateuse après traumatisme (*Lyon Méd.*, 1926, p. 263).
- BERTRAND (voir Gosset, Bertrand, Funck-Brentano).
- BILLROTH. — Beobachtungen über Geschwülste der speicheldrüsen (*Virch. Archiv.*, 1859).
- BOECKEL (Voir Heully et Boeckel).
- BOLOGNESI. — Endotheliom der submaxillari speicheldrüse (*Arch. f. Klin. chir.*, Berlin, 1910).

- BOMPET. — *Semana medica* (Buenos-Ayres), 22 mai 1930.
- BONNET-ROY. — La tumeur mixte de la parotide (*Bull. Médical*, 51, 1932).
- BOSC et JEANBREAU. — Recherches sur la nature histologique des tumeurs mixtes de la parotide (*Arch. prov. de Méd.*, 1 fasc. 297, 1899).
- BOUIN (P.). — Les glandes salivaires (*Eléments d'histologie*, t. II, p. 83).
- BOUISSET. — Contribution à l'étude des tumeurs mixtes des lèvres. Un cas d'adéno-épithéliome de la lèvre supérieure (*Thèse de Montpellier*, 1903).
- BRANLAT. — Histoire des tumeurs parotidiennes (*Thèse de Paris*, 1874).
- BRAULT et DECLoux. — 3 cas de cylindromes de la région parotidienne (in *Bulletin de la Société anatomique*, 1899).
- BRENIZER. — Solid. tumor of the submaxillary gland (old Dominion) (*Journ. med. et surg.*, 1913, XXVI, p. 157-159).
- BROCA. — Adénome (*Dict. encyc.*, t. I, p. 747).
- BRÜNING. — In Kirschner (Nordmann, *Die. chirurgie*, t. IV).
- BURROWS. — Notes on the treatment of recurrent endotheliome of the parotid gland (*Acta radiologica*, vol. VI, 1926, p. 217).
- CAUSSE. — Les tumeurs mixtes de la parotide. Notes de lecture (*Annales d'O. R. L.*, I, 1931, p. 80).
- CEVARIO. — In *Il Policlinico*, t. XXVII, 1920.
- CHAINTE :
a) Adéno-chondrome de la glande sous-maxillaire gauche (*Gaz. des Hôpitaux*, 1888);
b) Voir Poncet et Chaintre.
- CHALIER et DUMET. — Epithélioma de la glande sous-max. (*Soc. chirurgicale*, Lyon, 1924).
- CHARPY (voir Poirier et Charny).
- CHAVANAY et NADAL. — Dégénérescence épithéliomateuse probable d'une tumeur mixte parotidienne (*Rev. hebd. de laryngologie*, Paris, 1910, II, 97).
- CHEVASSU :
a) Voir Fredet et Chevassu;
b) Tumeurs de la glande sous-maxillaire (*Rev. de chir.*, 1910, t. LXI).

- CHIARI (O.-M.). — Zur Kasiustik der Erkrankungen der Unterkieferspeicheldrüse (*Wien. Med. Wft.*, 1912, n° 42, 1562).
- CHIVABANES. — Contribution à l'étude des tumeurs mixtes de la glande sous-maxillaire (*Klin. journ. Saratowskovo ousmiersitteln*, 1925).
- CHRÉTIEN. — Article « parotide » (*Dictionnaire Dechambre*, 1885).
- COLLET (A.). — Des tumeurs mixtes des glandes salivaires des lèvres (*Thèse Paris*, 1895).
- CONSTANS (Nicolas-P.). — Contribution à l'étude du traitement chirurgical des tumeurs mixtes de la parotide (*Thèse Paris*, 1920).
- CORNIL et RANVIER. — Traité d'histo-pathologie, 2^e édition, Paris, 1884, p. 313.
- COTTARD (voir Lenormant, Duval et Cottard).
- CULLERIER. — *Journ. méd.*, t. XXVI, p. 156.
- CUNEO et VEAU. — Sur l'origine branchiale des tumeurs mixtes cervico-faciales (*Congrès International de Médecine*, Paris, 1900, sec. 10, chir. gén. 278).
- CURTIS et PHOCAS. — Contribution à l'étude des tumeurs mixtes de la parotide (*Arch. prov. de Méd.*, I, 1899).
- DECLoux (voir Brault et Decloux).
- DEFONTAINE. — Adénome du Palais (*Arch. prov. chir.*, 1^{er} avril 1893, p. 249).
- DELANGLADE. — Epithélioma primitif de la parotide (*Marseille Médic.*, décembre 1905).
- DELANNAY. — *Revue de Chir.*, 1923.
- DE LARABRIE. — Recherches sur les tumeurs mixtes des glandes salivaires de la muqueuse buccale (*Arch. gén. de Méd.*, 7 série, t. XXV, p. 537, 1890 et t. XXVI, p. 34).
- DELBET et HERRENSCHMIDT. — Apparition à la suite de traumatisme d'une tumeur mixte parotidienne qui dégénère après première ablation (*Bull. Ass. franç. pour étude du cancer*, 1910, III, 41).
- DELORME. — Article « Parotide » (*Dict. de Méd. et de Chir. pratique*, Paris, 1878, XXVI, p. 158. Articles « Glandes salivaires » (*Nouveau Dictionnaire de Méd. et de Chir. pratique*, 1882.

DE MARIGNAC. — Enchondrome primitif de la glande sous maxillaire (*Soc. Anat.*, 1877, p. 57).

DEMARQUAY. — *Gaz. des hôpit.*, 1861, p. 181.

DESPRÉS. — *Diagnostic des tumeurs*, p. 236.

DEYTIEUX. — Branchiomes cervicaux (*Thèse Paris*, 1903).

DIRIANI. — Les tumeurs de la glande sous maxillaire (*Rev. veneta di sc. med.*, juillet 1899).

DOLLEAU. — Les tumeurs cartilagineuses de la parotide et de la région parotidienne (*Gaz. heb. de Méd. et de Chir.*, 1858).

DUBAR. — Tumeur mixte de la glande sous maxillaire gauche (*Echo méd. du Nord*, 1903).

DUGAS (voir Roux, Lacroix et Dugas).

DUNET (voir Chalier et Dunet).

DUNET (Ch.) et CREYSSEL (J.). — Cancer des glandes salivaires (*Bibliothèque du Cancer*).

DUPLAY:

a) Lymphadénome et lymphosarcome parotidiens (In Gillette: *Chirurgie journalière des hôpitaux de Paris*, p. 347);

b) Voir Follin et Duplay.

DUVAL (voir Lenormant, Duval, Cottard).

EHRLICH. — Zur Kenntniss der Speicheldrüsen tumoren (*Beitr. Klin. Chir.*, 1906, t. LI, p. 368).

ESCAT. — Adénome du voile du palais (*Arch. prov. de chir.*, mai 1897).

ESTOR et MASSABUEAU. — Les prétendus kystes branchiogènes multiloculaires du cou (*Rev. de chirurgie*, 1908, p. 341).

EWETZKY. — Zur cylindromfrage (*Virchow's Archiv.*, LXIX, p. 36, 1877).

EWING. — Neoplastic diseases, Philadelphia, W. B. Saunders, 1928, p. 168.

FAVENC. — Tumeurs de la parotide (*Thèse de Paris*, 1856).

FERRAN. — In *Soc. de chir. de Marseille*, 15 avril 1929.

FERRARI (voir Ivanissevitch et Ferrari).

FICHEUX. — Etude sur les tératomes du cou (*Thèse de Lille*, 1908).

FICK. — Tumeurs dites mixtes parotidiennes et la question de l'endothéliome (*Virchow's Archiv. für pathologische anatomie*, t. CXCVII, f. 3, 2 septembre 1909).

- FIOLEY. — Tumeurs mixtes dans le prolongement pharyngé de la parotide (*Arch. intern. de laryngologie*, 1924, p. 3030).
- FISCHER et WASELS (B.). — Métaplasie und Gewebsmissbildung. Allgemeine Geschwulstlehre (in *Handbuch der Normalen und pathologischen Physiologie*, II Teil, p. 1477, Berlin, Julius Springer, 1927).
- FLORENCE. — Tumeurs de la parotide accessoire (*Arch. gén. de chir.*, 1910, n° 6, p. 465).
- FOLLIASSON et MENCIARE. — Tumeur mixte de la sous maxillaire (*Annales d'anatomie pathologique*, 1931, t. VIII, p. 643).
- FOLLIN et DUPLAY. — Traité élémentaire de pathol. ext., 1878.
- FONNEGRA. — Des épithéliomes enkystés du voile du palais (*Thèse Paris*, 1883).
- FORGUE. — La conception actuelle des tumeurs à tissus multiples, embryomes, tératomes (*Montpellier Médical*, 24 décembre 1905).
- FORGUE et RECLUS. — Traité de thérapeutique chirurgicale.
- FORGUE et MASSABUAU. — Comment se pose actuellement le problème des tumeurs branchiogènes du cou (*Province méd.*, 15 février 1908).
- FORGUE et ROUX. — Devant le problème pathogénique et anatomopathologique des tumeurs mixtes de la parotide (*Revue de chirurgie* n° 3, 1932).
- FRAZER. — (*Surg., gyn. and. obst.*, vol. XXVII, 1932).
- FREDET et CHEVASSU. — Les épithéliomas branchiaux intraparotidiens (*Bull. Soc. anatomique Paris*, 1902).
- FRENYO. — Ueber die Parotistumoren (*Deutsche Zft. f. chir.* 1932, 12 janvier 1930).
- FREY. — La structure et l'origine des tumeurs mixtes des glandes salivaires (*Brist. J. surg.*, 1927, t. XV, 291-306, 10 fig).
- FRIEDBERG. — (*Chirurg. Klinik*, Iéna, 1855, vol. I, p. 247).
- FUMEY. — Etude clinique et thérapeutique des tumeurs de la glande parotide (*Thèse de Lyon*, 1929-30).
- FUNCK-BRENTANO. — (Voir Gosset, Bertrand et Funck-Brentano).

- GALLIET et BAUCHET. — Un cas de tumeur du voile du palais (*Gaz. des Hôp.*, 28 janv. 1852).
- GAUTHIER-VILLARS (Paulette) et LAPEYRE (Jean-Louis). — Obs. de tumeur des glandes sudoripares (*Bull. Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1929, p. 398).
- GAYET :
- a) Tumeur mixte de la glande sous-maxillaire (*Soc. de chir. de Lyon*, mars 1905).
 - b) Note sur une tumeur mixte de la joue (*Rev. Chir.*, 1907).
- GAYET et JABOULAY. — Un cas de tumeur dite mixte de la glande sous-maxillaire (*Bull. Soc. chir., Lyon* 1905).
- GIROUX. — (Voir Labbé et Giroux).
- GLUGE. — Atlas der pathologische histologie, p. 58.
- GONTIER. — Etude sur un cas de tumeur mixte du maxillaire supérieur (*Thèse Toulouse*, 1904).
- GOODHART. — *Lancet*, 1876.
- GORIS. — A propos de deux tumeurs de la parotide (*Bulletin de la Société belge d'O. R. L.*, 7 février 1932).
- GOSSELIN. — Tumeur de la région parotidienne (*Bull. de la Soc. de chirurgie*, etc. 1855).
- GOSSET, BERTRAND et FUNCK-BRENTANO. — In *Journal de chirurgie*, août 1932.
- GOUGUENHEIM et RIPAUT. — Contribution à l'étude des tumeurs bénignes du voile du palais (*Annales des maladies de l'oreille et du larynx*, janv. 1896).
- GROSS et VAUTRAIN. — Chondro-sarcome de la glande sous-maxillaire. Extirpation. Guérison. (In *Revue Médicale de l'Ecole de Nancy*, 1886, t. XXVIII, p. 51).
- GRIFFINI et TROMBETTA. — Condro-carcinoma primitivo della Ghiandola sotto maxellare (*Arch. per la Soc. médi.*, 1883, t. VII, fascicule, I, p. 71 et suivantes).
- GRUBE. — Tumors of the parotid in Children (*Surg., gyn. and. obst.*, 1906).
- GRYNFELT. — Tumeur sudorifère de la région inguinale. (*Bull. ass. franç. pour l'étude du cancer* n° 1, 1929).
- GRYNFELT et AIMES. — Etude histopathologique de deux tumeurs des glandes sudoripares (*Bull. Ass. franç. pour l'étude du cancer*, t. XI).

- GUILBAUD. — Tumeur de la région parotidienne (*Soc. anatomique de Nantes*, décembre 1902).
- GUNS et PICARD. — In *Annales des maladies de l'oreille*, t. XLVIII, n° 10, 1929).
- HARDOUIN. — Tumeur mixte sous angulo-maxillaire, à point de départ branchial (*Soc. Anat.*, 1908).
- HARTMANN :
- a) In *Traité de Duplay-Reclus*, V, p. 297, 1898.
 - b) Tumeur de la parotide (*Rev. chir.* 1899).
 - c) Diagnostic d'une tumeur de la glande sous-maxillaire (*Journal des Praticiens*, 1921, n° 46, t. XXXV, p. 760).
 - d) Tumeur de la parotide (*Rev. gén. Clin. et Thérap.*, Paris, 1921, p. 711).
 - e) Tumeur de la parotide (*Rev. gén. Chir. et thérap.*, Paris, 1925, p. 58).
 - f) Tumeur mixte de la parotide (*Concours médical XI*, 1929, p. 890).
- HEINECKE. — In *Deutsche Chirurgie*, V, XXXIII, 1913.
- HEINSBERG. — Contribution à l'étude du développement et de la nature des tumeurs salivaires buccales (*Deut. Zeit. f. chir.*, 1899, Bd. 41, H. 3, 4, p. 281).
- HENOCQUE. — Art. sous-maxillaire (*Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales*, V, 2^e série, p. 252, 1872).
- HERRENSCHMIDT. — (Voir Delbet et Herrens Schmidt).
- HERZFELD. — Ueber geschwulste der glandula submaxillaris (*Diss.*, Halle, 1893).
- HESS. — Ueber parotid grosserung (*Zeitsch. f. ang. anat.*, 1918, IV, p. 179).
- HEULLY et BÆCKEL. — Une forme rare de tumeur des glandes salivaires : cylindromes de la glande sub-linguale (*Rev. de chir.*, 1911, XLIII, p. 468).
- HINGLAIS. — Sur les tumeurs dites « mixtes » des glandes salivaires (*Thèse de Lyon*, 1904-05, n° 144).
- HODENPYL. — Chondromyxa-sarcoma de la lèvre (*Proc. New-York Path. soc.*, 1891).
- HOFFMANN. — In *Langenbeck's archiv.*, 1889, Bd. 38.
- HUMPHRY. — Obs. de tumeur mixte de la lèvre supérieure (*British. med. Journal* du 29 mai 1880).

- HUTCHINSON. — Adéno-chondrom of the submaxillary gland (*Tr. path. Soc., London*, 1896).
- IVANISSEVITCH et FERRARI. — (*Semana medica de Buenos-Ayres*, 1928, t. II, 1929).
- IVERSEN. — Tre tilfoelde of Parotissvult (*Hosp. Tid. Kobentz*, 1913, V, p. 1325).
- JABOULAY. — (Voir Gayet et Jaboulay).
- JAKOWENKO. — Zur frage über die natur der mischgeschwülste der parotis (*Inaug. Dissertation*, Wurzburg, 1897).
- JEAN. — Des tumeurs de la région parotidienne, principalement au point de vue du diagnostic (*Thèse Paris* 1873).
- JEANBREAU. — (Voir Bosc et Jeanbreau).
- JEANSELME et BARBE. — (*Annales Méd.* 1921, p. 71).
- JUDD. — Mixed tumors of the parotid glands (*Journ. of the Amer. med. assoc.*, 1910). (Etude de 41 cas de tumeurs parotidiennes et de 4 cas sous-maxillaires).
- KAMMERER. — Mixed tumor of the parotid gland, with malignant degeneration (*Ann. of. Surg.*, 1914, LIX, p. 308).
- KAUFMANN. — Das Parotissarkom (*Archiv für Kl. chir.*, 1881).
- KENNON. — Tumors of the salivary glands with their after history (*The british journ. of Surg.*, t. IX, n° 33, 1921, p. 76).
- KIRMISSON. — In *Manuel Reclus-Kirmisson. Peyret-Bouilly*, 1900, II, p. 816.
- KLEBS et VON EWITSKY. — Zur Cylindromfrage (*Virchow's Archiv.*, p. 35, 1877).
- KROMPECHER. — *Ziegl. Beit.* t. 44, 1908.
- KROHN. — Ueber geschwülste der submaxillaren speicheldrüse (*Diss. Halle*, janvier 1899).
- KUTTNER. — Die Geschwülste der submaxillarspeicheldrüsen (*Beitr. d. Klin. chir.*, 1896, t. XVI, 181).
- LABBÉ et GIROUX. — Tumeur mixte de la sous-maxillaire (*Bull. Soc. Anat.* 1908).
- LACOSTE. — (Voir Sabrazès, Rechon et Lacoste).
- LACOUTURE. — (Voir P. Nadal et Lacouture).
- LANDEL. — Recherches sur les caractères micro-chimiques du mucus (*Th. Paris* 1897).

- LANDSTEINER. — *Deutsche Zeitschrift für chir.*, 1890.
- LANG (F.-J.). — Pathologische anatomie der grossen Kopfspeicheldrüsen (In *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie*, t. V, 2° p., 127-189, Berlin Julius Springer 1929).
- LANNELONGUE. — Adéno-chondrome de la glande sous-maxillaire (*Soc. Chirur.* 1879).
- LAPEYRE (J.-L.). — (Voir P. Gauthier-Villars et Lapeyre J.-L.).
- LARREY. — (*Clin. Chir., Val-de-Grâce*, II, p. 91, 1818).
- LAUGIER. — Tumeur du voile du palais par hypertrophie glandulaire (*Mon. des Hôp.*, 1856).
- LECÈNE et MONDOR. — Tumeur primitive sous maxillaire d'origine branchiale (*Société d'Anatomie*, mars 1911).
- LECLERQUE. — In *Lyon Méd.* 1905.
- LE DENTU. — Enchondrome de la parotide (*Gaz. des Hôp.*, 1891, n° 29).
- LEDoux. — Contribution à l'étude des branchiomes du cou (*Thèse de Montpellier* 1912).
- LE DOZE. — Les branchiomes cervico-faciaux (*Thèse Montpellier* 1913).
- LEGENDRE. — Contribution à l'étude des tumeurs mixtes de la sous-maxillaire et de leur dégénérescence maligne (*Thèse de Bordeaux*, 1913).
- LEMAITRE et OMBREDANNE. — Un cas de tumeur mixte de la glande sous-maxillaire (*Annales des maladies de l'oreille*, t. XLVII, p. 1126, 1928).
- LENORMANT. — Un cas de tumeur mixte de la glande sous-maxillaire (*Progrès Médical*, Paris, 1909).
- LENORMANT, DUVAL et COTTARD. — Les tumeurs mixtes de la joue et des lèvres, contribution à l'étude des inclusions embryonnaires parabuccales (*Rev. chir.* 1908).
- LEROUX (R.) :
- a) Discussion à propos des épithélio-sarcomes (*Bull. Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1922, t. XI, p. 313).
 - b) A propos des tumeurs des glandes salivaires (*Bull. Ass. franç. pour l'étude du cancer*, séance du 18 janv. 1926).
 - c) Tumeur épithéliale de la parotide (*Bull. Soc. Anat.* Paris 1928, p. 233).

- LETENNEUR. — Adénome du voile du palais (*Arch. gén. de Méd.*, 1871).
- LETULLE (Maurice). — *Anatomie pathologique*, t. II, p. 1217.
- LOWENBACH. — Beitrag zur Kenntniss der geschwülste der submaxillare speicheldrüse (*Virchow's Archiv.*, Berlin, 1897, p. 73).
- MAC FARLAND. — Ninety tumors of the parotid region (*Ann. J. méd. Sc.*, 1926, t. CLXXII, 804-848).
- MAILLARD. — Des néoplasies glandulaires à évolution épidermoïde (*Thèse de Montpellier*, 1911).
- MALASSEZ. — Sur le cylindrome (*Archiv. de Physiol.*, 3 série, I, p. 1222, 1883).
- MALHERBE (Albert et Henry). — Recherches sur les sarcomes (*Masson* 1904).
- MARGULIES. — Contribution à l'étude de l'histogenèse et de la pathogénie des tumeurs mixtes des glandes salivaires (*Thèse Montpellier*, 1907).
- MARTIN D'OFFIGNY. — Observations et réflexions sur quelques maladies de la glande parotide (*Thèse Paris* 1815).
- MASON. — *British Med. Journal*, 1868.
- MASSON :
- a) Tumeurs des glandes annexes de la face et du cou (In *Atlas du cancer*, 3^e et 4^e fascicules, Paris 1924, Alcan Ed., 10 planches en couleurs).
 - b) Polarité cellulaire et structure des tumeurs paradoxales (*Bull. de l'As. franç. pour l'étude du cancer*, 1922, t. XI, p. 345).
 - c) Tumeurs et diagnostics histologiques (In *Sergent*, t. XXVII, p. 331, 1923).
- MASSON et PEYRON. — Tumeurs mixtes des glandes salivaires (*Bull. Ass. franç. pour l'étude du cancer*, 1914).
- MÉNÉTRIER et PEYRON. — Quelques considérations sur l'histogenèse et l'origine des tumeurs parabuccales dites mixtes (*Bull. As. Franç. pour l'étude du cancer*, 1922, t. XI, p. 503).
- MASSON (P.) et BERGER (L.). — Epithéliomas à double métaplasie de la parotide (*Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, 1924, XIII, p. 366).

MENCIÈRE. — (Voir Folliasson et Mencièrè).

MÉNÉTRIÉR (P.). — Le cancer (*Nouveau traité de médecine de P. Carnot et P. Lereboullet*, t. XIII b, p. 599, Paris 1927).

MEIGS (J.-V.). — (Voir Benedict et Meigs).

MAUCLAIRE. — Tumeur de la parotide avec récurrence tardive (*Rev. intern. de Méd. et de Chir.*, 1912, XXIII, p. 93).

MINELLE. — Contribution à l'étude des myxomes de la glande parotide (*Thèse de Paris* 1896).

MINET. — Tumeurs mixtes de la glande sous-maxillaire (*Thèse Lille* 1903).

MICHL. — In *Arch. für, Klin. Chir.*, 6 mai 1926.

MIXTER. — Tumeur de la parotide apparue dans la région pharyngienne (*Boston Med. Surg. Journal*, 1896, p. 137).

MASSABUAU :

a) La structure histologique et l'origine embryonnaire des tumeurs mixtes des glandes salivaires (*Rev. Chir.* 1907, p. 389-419 et 731-752).

b) Voir Estor et Massabua. Forgues et Massabua.

MICHON. — *Soc. Chirurgie* 1852.

MOURIQUAND. — (Voir Vignard et Mouriquand).

MOUTIER (François) et REDON (Henri). — Evolution anatomo-clinique des tumeurs parotidiennes (*Journ. de chir.*, janvier 1933).

MORESTIN :

a) Volumineux enchondrome de la glande sous-maxillaire (*Congrès Chir.*, Paris 1905, p. 1140).

b) Tumeur salivaire parotidienne (*Congrès Intern. de Méd.*, Sect. chir. gén., p. 281).

MURAT :

a) *Thèse de Paris*, an XI, 1803 : La glande parotide, considérée sous les rapports anatomique, physiologique et thérapeutique. Article « parotide » du *Dictionnaire des Sciences Médicales*.

MONDOR. — (Voir Lecène et Mondor).

MOORE. — *Méd. Tunis*, octobre 1869.

MOULINIER. — *Gaz. des Hôp.*, 1833, t. VII, p. 460.

MORGAGNI. — De sedibus et causis morborum, épist. XVIII, cap. 9 et 10.

NASSE. — Die Geschwülste der Speicheldrüsen (*Arch. f. Klin. Chir.*, 1892).

NADAL :

a) Voir Chavanay et Nadal.

b) La notion de tumeur mixte (*Rev. Chir.*, 1912).

NADAL (Pierre) et LACOUTURE. — In *Bull. Soc. anatomo-clinique de Bordeaux*, 1910.

NELATON. — In *Gaz. des Hôp.*, 1852.

NEPVEU. — (Rapport de Verneuil). Adénochondrome de la glande sous-maxillaire (*Soc. chir. de Paris*, 1879).

OMBREDANNE. — (Voir Lemaître et Ombredanne).

ORESCO (G.). — (Voir Pareja M.-C. et Oresco G.).

OTT. — Contribution à l'étude des tumeurs du voile du palais (*Thèse de Paris*, 1880).

PAGET. — *Lectures of surg. path.*, vol. II, p. 201.

PALAZZO. — Sugli endotheliemi della parotide (*Clin. chir.* Milano, 1909, XVII, 1633-1658).

PATEY (D.-H.). — The mixed tumors of the salivary glands (*Brit. J. Surg.*, 1930, t. XVIII, 241-258, 20 fig.).

PAJEJA (M.-G.) et ORESCO (G.). — Gigantesque tumeur mixte de la parotide avec dégénérescence maligne (*Dia medico*, an III, n° 1, 4 août 1930, p. 15-17).

PARMENTIER. — Essai sur les tumeurs de la région palatine (*Gaz. Méd. de Paris*, 1856).

PAILLER. — Les épithéliomas polymorphes de la parotide (*Thèse Paris*, 1904).

PELLEGRINI. — Endothéliomes du palais et tumeurs mixtes (*Valsalva*, juin 1932).

PETRUNTI. — *Gazette Méd.*, 1839, p. 122-123.

PEYRON. — (Voir Alezais et Peyron. Masson et Peyron. Mé-nétrier et Peyron).

PÉROCHAUD. — *Thèse de Paris*, 1884-1885, n° 167. Tumeurs de la parotide (inspirée par Malherbe).

PHOCAS. — (Voir Curtis et Phocas).

PICARD. — (Voir Guns et Picard).

PICK. — Ueber hidradenoma und adenoma hidradenoïdes (*Virchow's Archiv.*, 1904, t. CLXXV, p. 312).

PICOT. — *Bull. et Mém. Soc. Chir. Paris*, 1925, LI, p. 412.

- PITANCE. — Etude sur les tumeurs mixtes du voile du palais (*Thèse de Paris*, 1897).
- PONCET. — Adéno-chondrome du voile du palais (*Gaz. Hôp.*, 19 juin 1888).
- PONCET et CHAINTRE. — Tumeurs de la glande sous-maxillaire (*Gaz. Hôp.*, 14 août 1888, p. 862-865).
- POZZI. — Chondrome primitif de la région sous-maxillaire (*Soc. Anat.* 1872).
- POUMEYRAS. — Des épithéliomes enkystés du voile du palais (*Thèse Paris* 1883).
- PONSOT. — Tumeurs de la glande sous-maxillaire (*Thèse Lyon*, 1894, n° 965).
- PLANTEAU. — Contribution à l'étude des tumeurs de la parotide (*Thèse de Paris*, 1876).
- POIRIER et CHARPY. — *Anatomie humaine*, IV, 3 fasc., p. 78.
- PRENANT. — *Eléments d'embryologie*, II, p. 82.
- POJOL. — Les tumeurs des glandes salivaires (*Thèse de Montpellier*, 1895).
- PROBY. — Forme clinique rare des tumeurs de la parotide : tumeurs mixtes avec envahissement du prolongement pharyngien (*Arch. inter. otol. et rhinol. Nouvel. série*, II, juin 1924, p. 302).
- PRENGRUEBER. — Tumeur de la glande sous-maxillaire (*Courrier Médical*, 1884, p. 435).
- QUÉNU (V.) :
- a) Volumineuse tumeur conjonctive de la parotide, récidivante (*Bull. et Mém. Soc. Chir.*, Paris 1900, XXII, p. 625).
 - b) Des arcs branchiaux chez l'homme (*Thèse d'Agrégation* 1888).
- RANVIER. — (Voir Cornil et Ranvier).
- RECLUS. — (Voir Forgues et Reclus).
- RENNES DE BERGERAC. — Un cas de tumeur palatine (*Gaz. Hôpitaux* 1855).
- RETTNERER. — *C. R. de la Société de Biologie*, 1903.
- RICHARD. — *Bull. de la Soc. de chir.*, 26 novembre 1856.
- RIPAULT. — (Voir Gouguenheim et Ripault).
- RISAK. — (Voir Stohr et Risak).
- ROBERT. — *Bull. Acad. Méd.*, t. XXIX, 1858, p. 60.

- ROCHA-SANTOS (Joas). — Tumeurs mixtes de la glande parotide (*Arquivos do Instituto de Anatomia pathologica e do de Pathologia geral de Coimbra*, vol. 18, 1929-1930).
- ROUFFART-THIRIAR. — Remarques anatomiques et cliniques sur les tumeurs mixtes de la glande sous-maxillaire (*Arch. franco-belges de chir.*, juin 1925).
- ROUSSY et WOLF. — *Traité de méd.* Roger, Vidal, Teissier, V, p. 718.
- ROUX :
- a) *Thèse de Montpellier* 1921.
 - b) Voir Forgues et Roux.
- ROUX, LACROIX et DUGAS. — Tumeur de la glande sous-maxillaire (*Bull. Soc. Anat.*, Paris, 1910).
- ROUYER. — Mémoire sur les tumeurs de la région palatine, constituées par l'hypertrophie des glandules salivaires (*Monit. des Hôp.* 1857).
- SABRAZES, RECHON et LACOSTE. — Les tumeurs de la région parotidienne sont-elles radio-sensibles ? (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, 25 juin 1927).
- SANGIORGI. — Sopra uno raro caso di emangioendotelioma della parotide (*Clin. chir.*, 1910, p. 1333).
- SECOURGEON. — Tumeurs solides primitives de la glande sous-maxillaire (*Thèse Paris* 1902, n° 106).
- SEBILEAU. — *Démonstration d'anatomie*, p. 59.
- SIEBOLD (J.-B.). — Historia systematis salivalis physiologica et pathologica considerata; accessoria ex eadem doctrina corollaris chirurgica (*Iéna*, 1797, p. 158).
- SIEBOLD (Ch.-G.). — Resp. orth. Dissertatio de squirrho parotidis, ejusque cura cum annexa extirpatae historia (*Wurzbourg*, 1793, in-4°).
- SIERAMSKI. — Tumeur mixte de la parotide à forme d'angiosarcome chez un enfant de 5 mois (*Thèse de Paris*, 1913-1914).
- SCHMITT. — Un cas d'adéno-sarcome alvéolaire du voile du palais (*Münchener medezinische Wochenschrift* 1895).
- STOHR et RISAK. — Etude anatomique et clinique des tumeurs de la parotide (*Arch. für Klin. chir.*, CXLIII, fas. 2, p. 809).

- SPEESE. — Tumeurs des glandes salivaires (*University of Pennsylvania*, in *Médt. Bull.*, 1909, XXI, n° 11, p. 329).
- SPRING (K.). — Ueber multiples Vorkommen von Mischgeschwulstein (*Arch. f. Klin. chir.*, 1929-1930, t. CLV, 203-211).
- STEINHAUS. — Ueber Mischgeschwülste der mundspeicheldrüsen (*Virchow's Archiv.*, 1902, t. CLXVIII, 233).
- STOPPATTO. — In *Chirurgia delle ghiandole salivale*, Bologna 1919.
- SUCKETT. — *Histological catalogue*, v. I, p. 111.
- TALAZAC. — Les tumeurs de la glande sous-maxillaire (*Thèse de Paris*, 1869).
- TESTUT. — *Anatomie humaine*, IV, p. 267.
- TESTUT et JACOB. — *Anatomie topographique*, I, p. 278, 642, 724.
- THIERSCH. — *Epithelial Krebs*. Leipzig 1865.
- TONARELLI. — Sur les endothéliomes salivaires (*Il Morgagni (archivio) observations* 1903).
- TORRACA. — Sopra casi de endothelioma della parotida (*Tumori Roma*, 1921, t. VIII, p. 385).
- TOURNEUX. — Tumeurs salivaires (*Soc. Anat.* 1913).
- TOURNEUX. — Les tumeurs mixtes de la glande sous-maxillaire (*Gaz. Méd. du Sud-Ouest*, 1^{er} février 1932).
- TRÉVOUX. — Des tumeurs à tissus multiples (et Bard) (*Thèse Lyon* 1888).
- TROMBETTA. — (Voir Griffini et Trombetta).
- TRUFFERT. — Le cou. *Anatomie topographique*, p. 104, 1922. (Arnette, édit., Paris).
- TYTGAT. — Contribution à l'étude des tumeurs mixtes de la glande sous-maxillaire (*Ann. Soc. Méd.*, Gand, 1909).
- VALOT. — *Thèse de Paris*, 1870.
- VAUTRAIN. — (Voir Gross et Vautrain).
- VEAU. — (Voir Cunéo et Veau).
- VERGELY. — *Journ. Méd. de Bordeaux*, 1895.
- VERNEUIL. — Etude sur les tumeurs de la peau (*Arch. générales de méd.*, 1854, t. II, p. 447 et 693).
- VIALLETON. — Sur le rôle topographique des arcs branchiaux dans la formation du cou (*Montpellier Méd.*, 1907).

- VIGNARD et MOURIQUAND. — Les tumeurs parotidiennes d'origine branchiale (*Arch. gén. de méd.*, 1904).
- VIRCHOW. — Pathologie des tumeurs. (*Traduction franç.*, I, 15^e leç., 1867).
- VOLKMANN. — Über endotheliale geschwülste zugleich ein beitrax zu den speicheldrüsen und gammentumorën (*Deut. Zeitschr. f. chir.*, 1895, XLI, p. 1).
- VON EWETZSKY. — (Voir Klebs et Von Eurtzsky).
- VON HANSEMAN. — Beitrag. zur histogenese der parotid tumoren (*Zeit. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1910, p. 379).
- VOYER. — Recherches sur les tumeurs des glandules salivaires de la muqueuse buccale (*Thèse* 1889).
- WALDEYER. — Entuickelung der Carcinome (*Virchow's Archiv.*, 1872, t: LV, p. 67).
- WASELS (B.). — (Voir Fischer et B. Wasels).
- WILMS. — Die Mischgeschwülste (In *Cheft. III*, p. 190, Leipzig, 1899).
- WILSON. — The so-called « mixed » tumors of salivary glands (*Americ. journ. of the medic. scienc.*, mai 1912).
- Virchow's Archiv.* Berlin, 1858, XIV, p. 334.
- WOLF. — (Voir Roussy et Wolf).
- WOOD. — The mixed tumors of the salivary glands (*Ann. Surg.*, 1909, t. XXXIX, 57).

